UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 15

LA NATURE
DE LA
MALADIE DE BOUILLAUD
(RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU)
LE ROLE DE L'ALLERGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 1948

PAR

Jean CARLES

Interne des Hôpitaux,
Assistant d'Histologie.

Né à BORDEAUX (Gironde), le 11 novembre 1920

Examinateurs de la Thèse

MM. DUBREUIL, professeur	*Président.*
FONTAN, professeur	*Juges.*
MAYER, agrégé	
VERGER, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0056

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949. — N° 15

LA NATURE

DE LA

MALADIE DE BOUILLAUD

(RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU)

LE ROLE DE L'ALLERGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 1948

PAR

Jean CARLES

Interne des Hôpitaux,
Assistant d'Histologie.

Né à BORDEAUX (Gironde), le 11 novembre 1920

Examinateurs de la Thèse	MM. DUBREUIL, professeur	*Président.*
	FONTAN, professeur	*Juges.*
	MAYER, agrégé	
	VERGER, agrégé	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.		MM
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	MASSÉ.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. GIRARD.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N...	Chimie biologique	TAYEAU.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	BROUSTET.	id.	MAHON.
id.	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	BERGOUIGNAN.	Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.	Physique médicale	N...
Chirurgie générale	N...	Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
id.	MAGENDIE.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
id.	POUYANNE.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LAUMONIER	Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	CHAVANNAZ.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
		Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N...	Botanique	GIRARD.
Accouchements	N...	Cryptogamie	GIRARD.
Puériculture	PERY.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	N.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	N.
Anatomie	RIGAUD.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Chimie minérale	N.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
		Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE — A MA MERE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES FRERES

A MES BEAUX-PARENTS

A MA BELLE-FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES CAMARADES ANCIENS PRISONNIERS
DU KOMMANDO 624 A COLOGNE
ET DU LAGER LAZARETT HARDHOHE A BONN-DUISDORF

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

EXTERNAT

1942. Monsieur le Professeur DELMAS-MARSALET
1942. Monsieur le Professeur ROCHER

INTERNAT

1943. Monsieur le Professeur CREYX
1943. Monsieur le Professeur LOUBAT
1945. Monsieur le Docteur AUGISTROU
1946. Monsieur le Professeur FONTAN
1946. Monsieur le Professeur DAMADE
1947. Monsieur le Professeur FONTAN
1947. Monsieur le Professeur DUPÉRIÉ
1948. Monsieur le Professeur FONTAN
1948. Monsieur le Docteur LEURET

A LA MEMOIRE DE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LACOSTE,

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PERSONNE DE LACHAUD

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BAUDRIMONT

Docteur en Médecine,
Docteur ès Sciences,
Chef de Travaux à la Faculté,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1914-1918,
Officier de l'Instruction publique.

Bien respectueusement.

A MES AMIS DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE

JEAN RIVIÈRE

Interne des Hôpitaux,
Préparateur d'Histologie.

MICHEL PORTMANN

Interne des Hôpitaux,
Préparateur d'Histologie.

J.-M. COUTEAU
CL. MARTIN-DUPONT
J. LEMAN

Internes des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur agrégé P. VERGER

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré ce sujet de travail et que nous remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

A Monsieur le Professeur agrégé G. MAYER

Agrégé d'Histologie et d'Embryologie.

Faible témoignage de gratitude pour la bienveillance qu'il nous manifeste et les conseils qu'il nous prodigue sans compter.

A Monsieur le Professeur A. FONTAN

Professeur de Clinique médicale infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Mon cher Maître,

Vous nous avez réservé dans votre service l'accueil le plus aimable. Vous nous avez révélé la Médecine, combien attachante, des tout-petits.

Nous vous en remercions bien respectueusement.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. DUBREUIL

Professeur d'Anatomie générale et d'Histologie,
Membre correspondant de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Mon cher Maître,

Voici huit ans, vous avez bien voulu nous permettre de venir travailler au Laboratoire. Des mots ne sauraient exprimer les sentiments d'admiration et de reconnaissance que nous éprouvons à votre égard. Vous êtes pour nous le guide sûr dont les conseils sont toujours précieux.

Soyez-en ici remercie.

LA NATURE

DE LA

MALADIE DE BOUILLAUD

(RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU)

LE ROLE DE L'ALLERGIE

INTRODUCTION

Longtemps confondue dans le cadre des rhumatismes, la maladie rhumatismale, rhumatisme articulaire aigu, rhumatisme franc, ne s'en est dégagé que peu à peu. Le mérite en revient aux cliniciens français, qui, dès le siècle dernier, devançant ainsi de plusieurs dizaines d'années leurs confrères étrangers, isolèrent une affection qui, tant par ses caractères cliniques que par son évolution, leur paraissait être une entité clinique autonome.

Si les symptômes articulaires en étaient un des caractères essentiels, ils ne résumaient point cependant toute la maladie, et Bouillaud [19], dans son *Traité du rhumatisme*, dit notamment : « Dans l'immense majorité des cas désignés sous le simple nom de rhumatisme articulaire aigu intense, l'affection articulaire plus ou moins disséminée n'est pas l'unique élément de la maladie; et même, dans un bon nombre de ces cas, cette affection articulaire n'est pas réellement le principal élément de la maladie... Ce nouvel élément est pré-

cisément la coïncidence ou la coexistence de certaines inflammations intérieures et spécialement de celle des tissus séro-fibreux du cœur (endocardite et péricardite) avec le rhumatisme extérieur. »

Lasègue, à son tour, s'efforce de séparer ce rhumatisme articulaire aigu, affection bien spéciale par ses complications cardiaques, de syndromes parfois voisins, les pseudo-rhumatismes infectieux, dus à des infections bien déterminées.

L'importance de cette lésion cardiaque fut encore soulignée par Josué, Ribierre et Pichon, qui décrivent le rhumatisme cardiaque évolutif.

Bezançon et son école font du rhumatisme articulaire aigu une maladie générale dont les déterminations articulaires ne seraient qu'un épiphénomène, mais où la lésion cardiaque constituerait le point essentiel.

Avec Grenet, la conception s'élargit : insistant sur les multiples complications de la maladie de Bouillaud et sur ses formes extra-articulaires, il en arrive à la considérer comme une maladie générale et spécifique.

Cette opinion fut encore renforcée par les découvertes d'Aschoff et de Geipel, qui, dans les différents organes des rhumatisants, tout particulièrement au niveau du cœur et des tissus péri-articulaires, décrivent une formation anatomo-pathologique, le granulome rhumatismal, considéré comme caractéristique et spécifique de la maladie rhumatismale.

On en était ainsi arrivé à une conception qui paraissait satisfaisante du rhumatisme articulaire aigu : maladie autonome, bien isolée cliniquement, et ayant comme critère anatomo-pathologique le nodule d'Aschoff. Mais, pour parfaire cette synthèse, un point restait encore obscur : de quelle nature était cette affection ?

Bien que la majorité des cliniciens penchent pour une origine infectieuse, la preuve n'en était pas faite et reste encore à faire, si bien que de nombreuses théories, les unes infectieuses, les autres diathésiques, d'autres encore allergiques, se sont affrontées sans résultat convaincant.

Nous n'aurons pas dans ce travail la prétention d'établir d'une façon certaine et définitive la nature de la maladie de Bouillaud. Beaucoup plus simplement, après avoir passé en revue les différentes théories émises, nous nous arrêterons plus spécialement à la théorie allergique, à propos de laquelle nous rapporterons les résultats de nos expériences personnelles.

CHAPITRE PREMIER

LA MALADIE DE BOUILLAUD EST UNE MALADIE INFECTIEUSE AUTONOME

« La science étant une langue bien faite, mieux vaut la parler avec rigueur et pureté... » (Mouriquand.) Si l'on ne sait de quel rhumatisme on parle, comment ne pas être en désaccord sur l'explication étio-pathogénique ?

Le terme de rhumatisme est imprécis, tantôt employé comme synonyme de douleur, tantôt désignant toute affection articulaire. Aussi certains auteurs voulant, non sans raison, éliminer le terme articulaire, et pour bien souligner qu'il s'agit d'une maladie générale, ont-ils proposé d'autres dénominations : en France, on la désigne soit sous le nom de maladie rhumatismale, terme créé par Besnier, soit sous celui de maladie de Bouillaud, rendant ainsi hommage au grand clinicien français. Les auteurs anglo-saxons l'appellent fièvre rhumatismale (rheumatic fever).

Cette maladie rhumatismale est-elle bien une entité clinique autonome ? Cette conception est soutenue depuis déjà longtemps par la majorité des auteurs français et quelques étrangers, de plus en plus nombreux.

Ouvoir, Pichon et Mlle de Cursay [45] établissent l'existence certaine de ce type de rhumatisme. Grenet, dans de nombreuses publications [57, 59, 60, 61, 62], s'est fait le champion de cette idée. A l'étranger, Fahr soutient la même opinion; il veut avant tout qu'on mette à part un rhumatisme spécifique qui est notre maladie de Bouillaud. Graeff exige la séparation nette entre le rhumatisme infectieux spécifique et le groupe indéfini des affections caractérisées par des arthri-

tes. Schottmüller précise qu'on doit tenir la polyarthrite aiguë pour une maladie indépendante, nettement distincte des arthrites causées par des bactéries, des toxines, des troubles métaboliques, distincte aussi de la polyarthrite lente, qui aboutit à des lésions destructives des articulations. Singer demande l'isolement du rhumatisme aigu au nom de la clinique, tandis que, en Angleterre, W. H. Bradley [14] insiste sur l'individualité de la « rheumatic fever » et cite à l'appui les ouvrages anglo-américains de Coburn [29], de Pauli [30], de Colles, de Schlesinger [116, 117].

La seule clinique suffirait d'ailleurs pour qu'on puisse considérer cette affection comme une maladie bien définie. Son début par une angine, la température élevée, ses arthrites si particulières par leur mobilité, touchant les jointures les unes après les autres, sans jamais y laisser de séquelles, ses complications cardiaques et viscérales, son évolution marquée par des rechutes, tous ces faits ne suffisent-ils pas à délimiter un cadre nosologique ?

Le rhumatisme articulaire aigu, maladie infectieuse.

Les preuves en faveur de la nature infectieuse de la maladie de Bouillaud sont nombreuses : la fièvre, les sueurs, la pâleur, l'albuminurie fréquente, paraissent imposer cette conception infectieuse; les localisations à distance, au cœur principalement, aux poumons, aux plèvres, aux reins, à la peau, traduisent la dissémination infectieuse. Les reprises évolutives échelonnées sont une preuve de plus.

L'étude des faits d'épidémicité et de contagion sur lesquels Grenet a particulièrement insisté contribuent eux aussi à étayer cette théorie. Déjà Chomel avait signalé l'éclosion épidémique des cas de rhumatisme. Wanetrop à Zurich, de La Harpe à Lausanne, Lebert à Francfort, ont relaté des épidémies. En France, on a signalé des épidémies de garnison à Limoges en 1906, à Verdun en 1907. Andrieu, dans sa thèse, rapporte une épidémie survenue dans quatre villages des Hautes-Pyrénées, situés dans la même vallée. Monnier rap-

porte l'épidémie de Lille portant sur 93 cas groupés en noyaux circonscrits dans les quartiers de la périphérie de la ville, le centre restant indemne.

Cayet, dans sa thèse inspirée par Grenet [26], rapporte les épidémies observées par cet auteur, durant la guerre de 1914-1918, dans un secteur du front. Il relate les épidémies du plateau de Nouvron, de Vic-sur-Aisne, de Bitry, de Soissons-Saconin, du Grand-Rosoy, soit en tout 182 cas répartis en 5 foyers séparés.

Plus récemment, Gouraud [55] nous raconte l'histoire particulièrement intéressante d'une épidémie familiale de rhumatisme articulaire aigu et atteignant 7 membres sur 8 d'une même famille.

Blancardi et Simonel observent [17] en milieu militaire une petite épidémie de maladie de Bouillaud.

Il semble établi également que le rhumatisme est une maladie contagieuse, bien que faiblement contagieuse. Cette contagion serait directe et interhumaine, nécessitant un contact prolongé, immédiat, et se faisant très probablement par l'intermédiaire des sécrétions bucco-pharyngées en raison de l'angine fréquente, mais non constante. Bien qu'en pratique hospitalière, on n'ait pas coutume d'isoler les rhumatisants, on observe de temps à autre des cas de contagion hospitalière. Ceux qui ne croient pas à la contagion invoquent une coïncidence, de même qu'on invoque le terrain arthritique pour les cas familiaux.

Maranon, Glover et Bradley pensent qu'on ne peut saisir les épidémies qu'en milieu à demi isolé, et que, la contagion étant faible, dans les conditions ordinaires de la vie, on ne peut pas se rendre compte des cas de contagion.

Ainsi donc, les faits cliniques, la notion d'épidémies, les exemples de contagion, permettent de penser qu'on se trouve en présence d'une maladie infectieuse. Il restait à en faire la preuve bactériologique, c'est-à-dire à isoler le germe en cause. A l'époque où les travaux de Pasteur et de son école rendaient possible d'attribuer à l'origine de chaque maladie un

germe bactérien, il était naturel que les chercheurs essaient de découvrir l'agent responsable de la maladie rhumatismale.

Dans une première période de recherches, certains bactériologistes comme Achalme, Thiroloix et Rosenthal incriminèrent un bacille isolé par Achalme et qui se rapprochait du bacille *perfringens*. D'autres auteurs, Triboulet et Coyon, rattachaient la maladie à la présence d'un diplostreptocoque voisin de l'entérocoque de Thiercelin.

Le plus grand nombre, par contre, tels que Saint-Germain, Carrieu, Meyer, Kuhns, Sacquepée, ne trouvèrent aucun germe, ni dans le sang, ni dans la sérosité articulaire.

CHAPITRE II

BACILLE TUBERCULEUX ET MALADIE DE BOUILLAUD

Soupçonnée avant lui par différents auteurs, l'existence du rhumatisme articulaire aigu tuberculeux a été affirmée par Poncet. Selon lui, la tuberculose peut déterminer plusieurs sortes de rhumatismes, soit de simples arthralgies, soit un rhumatisme aigu ou subaigu, soit un rhumatisme chronique. Bien que, dans de nombreux cas, ce rhumatisme aigu tuberculeux soit assez différent de la maladie de Bouillaud des classiques, d'autres fois la ressemblance peut être complète. Le début en est soudain, brutal, d'allure infectieuse; les arthropathies sont multiples et mobiles, l'évolution se fait par poussées successives, séparées par des périodes de calme total; la rétrocession est complète, sans séquelles. Pour Poncet, il ne faut jamais se contenter du simple diagnostic de polyarthrite rhumatismale, et, en présence de tout rhumatisme, « ce que l'on doit en premier lieu démontrer, c'est qu'il n'est pas tuberculeux ».

Cette opinion, contrebattue par de nombreux auteurs, a cependant retenu les faveurs de quelques-uns, et, à l'heure actuelle, elle a été reprise par Pic et son école [104]. Cet auteur insiste sur la complète identité possible du rhumatisme aigu tuberculeux et de la maladie de Bouillaud: ni l'angine prémonitoire, ni les complications endocarditiques, ni la soumission au salicylate de soude, n'appartiennent en propre à celle-ci. Tous ces caractères peuvent se retrouver dans le rhumatisme tuberculeux, et il n'y a pas lieu d'opposer sur le terrain clinique ces deux affections. La maladie de Bouillaud n'est qu'un syndrome infectieux, dont la cause

peut être, avec une fréquence qu'il est difficile de préciser, mais qui ne paraît nullement négligeable, le virus tuberculeux.

Cette théorie, qui, comme nous l'avons déjà dit, avait soulevé de nombreuses objections, parut triompher quand Lœwenstein et Reitter publièrent leurs premiers résultats. Ces auteurs, grâce à une technique spéciale d'hémoculture, mise au point par Lœwenstein, affirmaient pouvoir déceler le bacille de Koch dans le sang de la majorité des rhumatisants. Sur 27 cas, ils auraient obtenu 22 hémocultures positives. Dans une statistique ultérieure, Reitter rapporte 56 hémocultures positives sur 82 cas de polyarthrite aiguë, et il conclut que le rhumatisme articulaire aigu est une manifestation qui ne survient que chez les tuberculeux. D'autres auteurs, tels que Domingo, Nann, Jonnesco et Stefanesco, ont eu des résultats analogues. Malgré cela, en France, aussi bien que dans les pays anglo-saxons, les observations de Lœwenstein et Reitter n'ont pu être confirmées par la plupart des bactériologistes.

Meerssman et Lumaret [88], dans un groupe de 95 individus, dont 91 rhumatismes articulaires aigus type Bouillaud, un rhumatisme gonococcique, deux rhumatismes tuberculeux et un rhumatisme chez un syphilitique, n'ont, en utilisant la technique de Lœwenstein, obtenu que deux hémocultures positives, toutes deux dans les deux cas de rhumatisme, que, déjà, la clinique permettait d'étiqueter rhumatismes tuberculeux. De son côté, Grenet [58], sur une série de 19 hémocultures chez des rhumatisants, en a 17 négatives et 2 douteuses.

La clinique, d'ailleurs, s'oppose à faire rentrer le rhumatisme articulaire aigu dans le cadre du rhumatisme tuberculeux de Poncet. Si l'on admet bien qu'il existe un rhumatisme tuberculeux dont la nature tuberculeuse ne fait pas de doute, la maladie de Bouillaud, elle, n'est pas tuberculeuse.

Anatomiquement et cliniquement, la maladie de Bouillaud se différencie du rhumatisme tuberculeux. La description

qu'en donnent Poncet et Leriche dans leur monographie fait ressortir entre ce type de rhumatisme tuberculeux et la maladie de Bouillaud authentique d'assez notables différences : la polyarthrite aiguë bacillaire se montre en général d'une ténacité et d'une fixité particulières; elle n'est que peu ou pas influencée par le traitement salicylé, et l'état général du malade s'altère rapidement. De plus, l'évolution est encore plus caractéristique en ce sens qu'elle s'oriente nettement vers la tuberculose : soit par l'apparition à plus ou moins longue échéance d'une bacillose viscérale, soit que la poussée fluxionnaire rétrocède en partie, laissant une ou plusieurs articulations frappées d'arthrite à tendance ankylosante ou fongueuse. De plus, on n'y constate jamais de manifestations cardiaques aboutissant à l'asystolie; il n'y a jamais, au cours du rhumatisme tuberculeux vrai, ni l'angine si fréquente au début de la maladie rhumatismale, ni la réaction thyroïdienne; enfin, le salicylate de soude reste sans action.

D'un autre côté, on ne voit jamais, au cours d'une maladie de Bouillaud authentique, ni hydarthrose, ni tumeur blanche, comme dans la plupart des cas de rhumatisme tuberculeux.

Il faut insister, en outre, sur l'antagonisme des cardiopathies et de la tuberculose, antagonisme sur lequel les cliniciens ont attiré depuis longtemps l'attention. Il n'est cependant pas absolu et il convient de distinguer parmi les cardiopathies deux types : celles qui entretiennent un certain degré d'ischémie pulmonaire, rétrécissement congénital de l'artère pulmonaire par exemple, et qui favoriseraient le développement de lésions à marche torpide et froide, et celles du cœur gauche, ayant un rapport immédiat avec le rhumatisme, entraînant habituellement dans le poumon un état de stase qui entrave le développement de la tuberculose.

Quoi qu'il en soit, la coexistence des cardiopathies rhumatismales et de la tuberculose est rare et n'excéderait pas, d'après Potain, 10 %. Il faut en retenir cependant que la coexistence d'une tuberculose pulmonaire ou viscérale évo-

lutives et d'une cardiopathie rhumatismale n'est pas impossible, bien que très rare. Elle peut expliquer dans quelques faits particuliers la découverte chez un rhumatisant authentique d'un bacille tuberculeux pathogène, mais il ne faudra pas conclure à l'origine obligatoirement bacillaire du rhumatisme. Il peut s'agir de la coïncidence et de l'intrication chez le même individu de deux affections différentes.

L'étude des antécédents tuberculeux a permis à Grenet [58] d'intéressantes constatations : dans un groupe de 94 malades rhumatisants, il n'a trouvé de tuberculose certaine chez les ascendants que 12 fois et une simple présomption dans 6 cas. 74 fois les antécédents étaient négatifs. Par ailleurs, dans ce même groupe de malades, il n'a pu mettre en évidence que 4 fois des manifestations tuberculeuses.

Ce même auteur s'est, de plus, attaché à l'étude des cutiréactions à la tuberculine chez les rhumatisants. Il a constaté que, sur une série de 80 malades, 33 fois la cutiréaction était négative, tandis qu'elle était positive 47 fois. Meerssman et Lumaret [88] ont fait des constatations analogues. Il ressort de cela que, chez les rhumatisants, la cutiréaction est positive dans environ 45 à 53 % des cas, proportion qui est sensiblement celle qu'on trouve sur une série prise au hasard d'individus non rhumatisants. 45 % des rhumatisants sont donc indemnes de tuberculose et, par conséquent, chez eux le rhumatisme ne saurait être attribué au bacille tuberculeux.

Enfin si, dans quelques cas exceptionnels, le bacille tuberculeux a pu être isolé, cela ne saurait encore constituer une preuve absolue en faveur de l'étiologie tuberculeuse habituelle, fréquente ou même possible de la maladie de Bouillaud. Les travaux de Nicolle ont démontré l'existence des virus de sortie; et, depuis les observations de de Sanctis Monaldi, Troisier, R. et E. Mach, on a appris à connaître la possibilité de ces bacillémies de sortie au cours des infections les plus diverses. Ces auteurs, en utilisant une technique dérivée de celle de Lœwenstein, ont isolé le bacille de

Koch dans des infections bien déterminées, telles qu'une pneumonie franche, une endocardite streptococcique, une méningite à méningocoques. La présence du bacille tuberculeux dans la circulation, à laquelle on ne saurait refuser une signification étiologique, si elle était constatée dans la totalité ou au moins dans la majorité des cas de maladie de Bouillaud, perd toute sa valeur si elle se réduit à quelques cas exceptionnels. La maladie de Bouillaud est une chose, le rhumatisme tuberculeux en est une autre, et rien n'autorise à démembrer le rhumatisme articulaire aigu au profit du rhumatisme tuberculeux, encore moins à l'inscrire tout entier dans le cadre de la bacillose.

Meerssman et Lumaret concluent leur étude [88] en disant : « du débat retentissant ouvert par les publications de Lœwenstein et Reitter, la maladie de Bouillaud doit sortir intacte ».

CHAPITRE III

STREPTOCOQUE ET MALADIE DE BOUILLAUD

La conception suivant laquelle le streptocoque est l'agent microbien responsable de la maladie de Bouillaud n'est pas nouvelle, puisque, dès 1898, Singer, et après lui Mauger, puis Zulzer, ont soutenu cette étiologie. Cette théorie a connu et connaît encore une grande faveur dans les pays anglo-saxons, où l'on admet que le streptocoque intervient sinon directement, toutefois comme facteur déterminant à l'origine de cette affection. En France, l'accord est loin d'être fait.

Nombreux sont les chercheurs qui se sont attachés, soit par hémoculture, soit par cultures de tissus d'individus rhumatisants, à déceler le germe en cause.

Dès 1900, Poynton et Paine isolent un diplocoque du sang de 8 patients atteints de fièvre rhumatismale. Ce diplocoque pouvait être cultivé aussi à partir du liquide péricardique des malades et à partir des valvules cardiaques. Les exsudats pharyngés des malades présentant une amygdalite rhumatismale aiguë révèlent le même microbe. A partir de ce germe, ils sont capables de déterminer chez des lapins une affection ressemblant au rhumatisme humain.

En 1901, Fritz Meyer, des amygdales d'un malade rhumatisant, cultive un streptocoque ayant les mêmes caractères que celui décrit par Poynton et Paine. Il réussit ainsi à produire chez des animaux des arthrites et des endocardites.

Menzer, en 1902, aurait même obtenu, à partir d'un certain streptocoque, un sérum antistreptococcique, qui, injecté à des

rhumatisants, aurait amené une amélioration considérable des symptômes articulaires et de l'état général.

En 1904, Beattie confirme les résultats expérimentaux de Poynton et Paine; il décrit et établit les propriétés culturales du streptocoque rhumatismal. Ce germe, isolé dans des cas de rhumatisme humain, peut être cultivé *in vitro*, se distinguant du streptocoque banal par des caractères spécifiques. Par inoculation à l'animal, il détermine une affection ressemblant tout à fait au rhumatisme humain.

Mais alors que le problème paraît résolu, dès cette époque des faits contradictoires viennent mettre en doute la spécificité du streptocoque rhumatismal.

Dans ses publications, Cole rend compte des faits suivants : par injections intraveineuses, à des lapins, de streptocoques de diverses origines (péritonite, fièvre puerpérale, abcès, etc.), qui n'ont apparemment aucun rapport avec des affections rhumatismales, il réussit à produire des endocardites et des arthrites chez les animaux, les symptômes semblant identiques à ceux produits par le diplocoque rhumatismal.

Quelques années plus tard, Libmann émet l'hypothèse que le streptocoque rhumatismal peut survenir au cours des affections rhumatismales comme simple microbe d'infection secondaire.

La découverte (1904-1905) du granulome rhumatismal par Aschoff et Geipel est à l'origine de nouvelles recherches, car, aux observations cliniques et bactériologiques, il importe d'ajouter la preuve anatomo-pathologique.

En 1909, Bracht et Wächter réussissent à cultiver le streptocoque rhumatismal à partir de trois cas où l'autopsie révélait des nodules d'Aschoff typiques dans le myocarde. Ce germe pouvait être cultivé, et, chez des animaux, il fut capable de produire des lésions articulaires et cardiaques, qui, toutefois, n'étaient pas absolument identiques aux nodules d'Aschoff.

Clawson, en 1905, rapporte qu'il a isolé du sang de 20 malades atteints de rhumatisme articulaire aigu un streptoco-

que. Ces 20 souches furent capables de reproduire chez des animaux d'expérience des modifications dans les articulations et l'endocarde, modifications qui, par bien des points, avaient de grandes analogies avec les lésions rhumatismales humaines.

Il conclut que ce germe n'est pas spécifique, mais qu'il appartient très certainement au groupe du viridans.

Leichtentritt trouve 3 fois du streptocoque dans des nodules de Meynet par cultures et sur coupes.

Le Bourdellis, chez un jeune soldat avec polyarthrite, nodules de Meynet, chorée et troubles mentaux, isole par culture un streptocoque viridans au moment d'une récidive.

En 1927, Small isole un streptocoque non hémolytique du sang et des amygdales de rhumatisants et décrit ses caractères culturaux. Il obtient même un sérum qui aurait donné de bons résultats dans des cas de fièvre rhumatismale, ainsi que de chorée et de rhumatisme cardiaque évolutif. L'année suivante Birkaug isole dans 68 cas de fièvre rhumatismale la même souche de streptocoque.

D'un autre côté, Debré, soit à partir d'une adénite rhumatismale, soit à partir d'un nodule de Meynet, soit enfin par hémocultures, réussit dans différents cas à obtenir du streptocoque viridans.

Mais, en regard de ces quelques résultats positifs, combien d'autres chercheurs, malgré de longues et patientes recherches, n'ont pu déceler le moindre organisme microbien dans le sang des rhumatisants !

Schottmüller, Jochmann, Rolly, E. Frankel, n'ont pas réussi à mettre en évidence ce streptocoque chez des rhumatisants. Il en est de même en France, et peut-être faut-il en voir la raison dans une délimitation plus stricte de la maladie de Bouillaud.

D'un autre côté, on a insisté, Marquezy et Mlle Huguet [85] en particulier, sur l'existence possible et relativement fréquente de bactériémies streptococciques passagères, fait qui enlève toute valeur aux résultats positifs qui ont été publiés

Dans le même ordre d'idées, Lichtman et Gross [81] pratiquent des hémocultures en série chez des individus présentant des affections totalement différentes, parmi lesquelles on comptait 188 rhumatismes articulaires aigus. Sur un total de 5.233 hémocultures, ils arrivent à la conclusion qu'on trouve du streptocoque, tant au cours d'un rhumatisme que d'une méningite à méningocoques, dans un pourcentage de 6 % des cas, résultats qui ne peuvent être attribués qu'à des streptococcies passagères.

En vue d'établir l'importance du streptocoque viridans dans l'étiologie des maladies rhumatismales, Fahr, en 1929, soumet 18 cas à l'autopsie, cas à partir desquels on avait cultivé du streptocoque viridans. Dans 7 de ces 18 cas de septicémie à viridans, l'autopsie ne révéla ni polyarthrite ni nodules rhumatismaux. En revanche, dans plusieurs cas de rhumatisme franc indubitable, il ne fut pas possible de trouver du streptocoque viridans.

De leur côté, Halbron, H. Benard et F. P. Merklen ont isolé par hémoculture un bacille paratyphique B au cours d'un rhumatisme avec acido-cétose salicylée.

Faute de pouvoir apporter des preuves irréfutables au moyen d'hémocultures, on s'est adressé à l'expérimentation en vue de réaliser chez des animaux des lésions rhumatismales par injections de souches streptococciques.

Gross, Lœwe et Eliasoph, en 1929 [64], essayent de reproduire la maladie avec des souches isolées chez des rhumatisants. Ils inoculent 7 espèces différentes d'animaux (Lapins, Chiens, Porcs, Veaux, Moutons, Chats et Cobayes). Quelques-uns de ces animaux présentent un tableau morbide avec endo-myocardite, néphrite et arthrites, mais les modifications anatomo-pathologiques ne sont pas identiques à celles de la fièvre rhumatismale.

D'autres tentatives, dues à Weil (1931) et à Wehrsig et Weil (1932), sont totalement négatives. Ils inoculent des animaux avec différentes souches de streptocoque; tantôt les animaux ne présentent aucun symptôme, tantôt ils font une sep-

licémie à marche foudroyante. Jamais ils n'observent de tableau ressemblant au rhumatisme articulaire aigu, pas davantage de nodules d'Aschoff.

Clawson [28], en injectant des souches de streptocoques dans les vaisseaux, réalise chez le rat des lésions analogues aux lésions rhumatismales. Par contre, Dick et Schawartz [42] obtiennent chez le chien, à partir de streptocoques d'origines très diverses, des lésions cardiaques identiques aux lésions des endocardites bactériennes.

Il convient d'insister sur les différences essentielles soulignées par Grenet [62] et par Debré [40] existant entre l'endocardite rhumatismale et l'endocardite maligne lente. Cependant, ce dernier auteur, s'appuyant sur les résultats d'hémocultures et de cultures de nodules de Meynet qu'il a lui-même pratiquées, et qui lui ont permis de mettre en évidence du streptocoque viridans, se demande s'il n'y aurait pas lieu d'envisager pour ces deux affections une parenté profonde d'origine, les différences anatomo-cliniques tenant lieu, non pas au germe, mais au terrain. Nous reviendrons en son temps sur ce point, mais d'ores et déjà il paraît difficile d'assimiler l'une à l'autre, même quant à leur origine, deux affections aussi différentes.

On ne peut ainsi, ni par hémocultures chez des rhumatisants, ni par injections à des animaux de souches microbiennes en vue de reproduire une maladie rhumatismale expérimentale, prouver d'une façon irréfutable le rôle du streptocoque, en tant qu'organisme directement pathogène; aussi on s'est demandé si ce germe ne pouvait pas intervenir indirectement, et si, localisé en un point de l'organisme, il n'est pas capable de déterminer, soit par action toxique, soit par tout autre mécanisme, le syndrome rhumatismal. De là la théorie de la « focal infection » de Rosenow : un streptocoque végétant en un point du corps peut dans certains cas favorables produire le syndrome rhumatismal. Des foyers infectieux amygdaliens, buccaux, appendiculaires, cutanés, seraient à l'origine de la maladie de Bouillaud.

Le rôle de l'angine.

De tous les foyers infectieux, l'un des plus fréquents est sans conteste la gorge, avec ses repaires lymphoïdes que sont les amygdales. Depuis longtemps, on a signalé cette angine prémonitoire de l'attaque de rhumatisme : elle est rencontrée avec une fréquence qui, selon les auteurs, atteint les deux tiers des cas. Cette angine, rouge, banale, passant souvent inaperçue, que l'on doit rechercher avec soin dans les antécédents des malades, a paru devoir être considérée comme la porte d'entrée de l'infection rhumatismale, et ainsi a donné lieu à de multiples recherches.

Sa fréquence et sa nature streptococcique ont tour à tour été démontrées par tous ceux qui ont abordé ce problème.

Kaiser (1934) [74], sur une statistique de 1.200 cas de rhumatisme, l'a trouvée dans 43 % des cas précédant immédiatement une attaque d'arthrite, de chorée ou d'endocardite.

Les auteurs américains en particulier ont montré que les épidémies de maladie de Bouillaud étaient le plus souvent précédées d'une épidémie d'amygdalite. Haig-Brown a décrit une épidémie d'angine, qui, dans un grand pensionnat, frappe 300 garçons; 29 sont atteints peu après de rhumatisme aigu. Plus récemment, Schlesinger en 1930 [116], Sheldon en 1931 [119], ont rapporté des épidémies analogues. Tout dernièrement, Ditrowski, Stevenson et Campbell [43] décrivent une de ces épidémies de rhumatisme articulaire aigu consécutive à une série d'angines streptococciques. Sur un total de 561 enfants, 88, soit 15 %, sont frappés de rhumatisme.

Des infections des voies respiratoires supérieures autres qu'une amygdalite peuvent également être à l'origine d'une poussée rhumatismale (sinusite, pharyngite).

On a montré, en outre, que, chez un rhumatisant dont l'évolution paraît suspendue, une angine aiguë peut déterminer une poussée évolutive.

Coburn et Pauli [30] ont précisé les relations unissant le rhumatisme et l'infection rhino-pharyngée streptococcique.

Dans les pays tropicaux, où l'infection du pharynx par le streptocoque est inhabituelle, la scarlatine est inconnue et la maladie rhumatismale rare. Les climats tempérés, par contre, sont favorables à la fois à l'infection pharyngée streptococcique et au rhumatisme. D'autre part, la courbe saisonnière du rhumatisme correspond à celle des infections respiratoires streptococciques : la fréquence du rhumatisme s'élève après les vagues épidémiques de pharyngite. Enfin, l'infection pharyngée et le rhumatisme articulaire aigu sont tous deux plus fréquents dans les classes pauvres de la société que dans les classes aisées.

Il semble donc exister un parallélisme entre la fréquence du streptocoque dans la flore pharyngée et la fréquence de la maladie rhumatismale.

Coburn et Pauli ont étudié la flore pharyngée des rhumatisants pendant et après un séjour que firent les malades dans une région tropicale. Tant que ces patients habitent dans les pays chauds, leur pharynx demeure indemne de streptocoques hémolytiques, et leur affection reste torpide. Les malades qui, à leur retour à New-York, contractent une pharyngite streptococcique, subissent peu après une rechute rhumatismale, tandis que ceux qui échappent à la contamination ne souffrent pas de symptômes rhumatismaux.

Ces auteurs observent des faits de nature analogue dans une colonie d'enfants convalescents de rhumatisme articulaire aigu. Les petits patients ne souffrent pas de manifestations rhumatismales aussi longtemps que leur gorge n'est pas infectée de streptocoques. Au contraire, des rechutes rhumatismales suivent presque toujours des pharyngites streptococciques.

Une phase de latence, sur laquelle ont insisté de nombreux auteurs (Coburn et Pauli, Sheldon, Schlesinger), s'écoule presque toujours entre l'infection pharyngée et la maladie rhumatismale. Cette phase dure environ deux à trois semai-

nes; elle n'est marquée par aucun symptôme clinique, mais Rantz et Boisvert [107] ont pu montrer que, dès ce moment-là, le tracé électrocardiographique dénote des modifications qui ne feront que s'accentuer quand, d'une façon brutale, apparaîtront les manifestations articulaires et cardiaques.

Cette pharyngite peut être bénigne ou même passer totalement inaperçue. Un petit nombre seulement d'individus présentent des manifestations rhumatismales à la suite d'une angine streptococcique. Il ne paraît pas s'agir d'une question de souche ou de virulence microbienne, mais plutôt d'une prédisposition individuelle ou familiale. Le fait qu'on ait remarqué que, dans une collectivité de non-rhumatisants, seulement 6 à 14 % font du rhumatisme à la suite d'une infection rhino-pharyngée, tandis que, dans un groupe de rhumatisants, le pourcentage est très sensiblement plus élevé, est bien en faveur de cette notion de prédisposition individuelle.

L'idée que les amygdales jouent un rôle en tant que porte d'entrée de l'infection devait entraîner inévitablement comme conséquence à la fois thérapeutique et prophylactique l'amygdalectomie chez les rhumatisants.

Cette amygdalectomie a été tentée par de nombreux auteurs. Le moment où elle doit être pratiquée, de l'avis unanime, ne doit pas être une période de crise aiguë, car elle ne fait qu'entraîner une aggravation de l'affection.

Lorsqu'elle est faite à une période d'accalmie, son influence sur l'évolution ultérieure de la maladie est différente suivant les auteurs. Pour Kotyza [73], l'amygdalectomie préventive supprimerait pour les rhumatisants les risques de récidives; mais cet auteur ne fait pas d'une façon nette la discrimination entre rhumatisme articulaire aigu, pseudo-rhumatismes infectieux et même rhumatismes chroniques. Grenet, en revanche, en a fait pratiquer à plusieurs reprises sans noter de résultats sensibles. Les Anglo-Saxons ont constaté que, dans des groupes presque comparables, la mortalité est de 13 % parmi les enfants qui ont leurs amygdales, tandis qu'elle n'est que de 7 % chez des enfants auxquels on

avait enlevé les amygdales au moment de la crise initiale. Il semble donc que, bien que l'amygdalectomie n'ait pas une action préventive absolue, la mortalité soit de 50 % moindre chez les amygdalectomisés, et qu'on rencontre les types de rhumatisme les plus graves chez les enfants qui ont leurs amygdales.

Immunologie et maladie de Bouillaud.

On a également tenté de mettre en évidence dans le sérum des rhumatisants des anticorps spécifiques antistreptococciques susceptibles de démontrer la nature streptococcique de la maladie.

On sait depuis longtemps que le streptocoque pyogène produit une toxine hémolysant les globules rouges (Braun, 1912). Cette toxine porte le nom d'hémolysine ou de streptolysine; elle est antigénique. Todd (1932) a démontré que son injection à l'animal provoque la formation d'une antitoxine spécifique dont il a mis au point la méthode de dosage. Le sérum de l'homme normal n'est pas dépourvu d'antistreptolysine. Chez l'individu normal, son taux est en général peu élevé et constant. Ce taux s'élève après la scarlatine, l'érysipèle, les angines et les diverses infections liées à la présence du streptocoque hémolytique. C'est à la fin de la maladie ou au cours de la convalescence que l'élévation du titre d'antistreptolysine se manifeste. Il atteint son maximum deux à quatre semaines après le début de l'affection et se maintient élevé pendant quelques semaines ou quelques mois.

Le taux d'antistreptolysine est anormalement élevé dans 80 % des cas de rhumatisme aigu. Le titre d'antitoxine est maximum pendant la phase aiguë du rhumatisme, redevient normal à la convalescence et s'élève à nouveau à chaque récidive.

L'élévation du taux d'antistreptolysine au cours du rhumatisme doit, sans doute, être rattachée à l'infection pharyngée

streptococcique qui précède la plupart du temps les phénomènes articulaires de deux ou trois semaines. Encore faut-il remarquer que ces taux élevés s'observent souvent au cours de crises rhumatismales qui n'ont pas été précédées d'infection pharyngée cliniquement ou bactériologiquement décelable. Il est vraisemblable que, dans ces cas, l'élévation du taux d'antistreptolysine est le témoin d'une infection streptococcique préalable qui a passé inaperçue.

Les affections streptococciques et rhumatismales sont les seules affections qui modifient le taux d'antistreptolysine.

Pour Schlesinger, la formation de précipitines antistreptococciques dans le rhumatisme aigu dépend davantage de l'amygdalite précédente que du processus rhumatismal lui-même. Des amygdalites chez des sujets non rhumatisants provoquent la formation de précipitines à un degré comparable à celui qui est observé chez des rhumatisants. Toutefois, il semble à cet auteur que les rhumatisants réagissent plus fortement aux infections streptococciques.

En 1933, Tillett et Garner ont montré que la plupart des streptocoques produisent, en plus de la streptolysine, une autre toxine qui a la propriété de dissoudre le caillot de fibrine humaine. Cette toxine, distincte de la précédente, est neutralisée par le sérum de convalescents d'infections streptococciques. La teneur du sang en cet anticorps est relativement constante chez le sujet normal; elle s'élève après les infections streptococciques, atteint son maximum deux à quatre semaines après le début de la maladie et descend ensuite lentement. Elle s'élève également au cours du rhumatisme.

Pour Graffar [56], il semble que le taux d'antistreptolysine soit plus élevé chez les rhumatisants que chez les convalescents d'affections streptococciques banales.

Coburn et Pauli ont fait une remarque analogue à propos d'autres anticorps streptococciques.

Discussion de la théorie streptococcique ; arguments thérapeutiques.

Si la thérapeutique est en faveur de la spécificité de la maladie de Bouillaud, elle n'apporte en revanche aucun argument en faveur de son origine streptococcique.

Le salicylate de soude est, depuis Germain Sée, le médicament pierre de touche de la maladie rhumatismale. Antithermique et antialgique banal, il a dans cette affection une action tout à fait différente de celle qui le fait employer dans les autres pyrexies. Il agit à merveille sur les arthrites, « comme un charme », dit Lichtwitz [82], il a un rôle préventif sur les complications cardiaques et viscérales, fait tomber la température et même agirait sur le rhumatisme cardiaque évolutif. Cette efficacité, prônée par les classiques, est mise en doute, surtout pour ce qui est des complications cardiaques, ce à quoi les partisans de son efficacité rétorquent qu'il suffit de l'employer à doses adéquates.

Master et Romanoff [87] ont étudié l'action du salicylate de soude sur deux groupes semblables de malades, l'un recevant un traitement salicylé adéquat, l'autre n'en recevant pas. Ils sont arrivés à la conclusion que la durée de la maladie était la même dans les deux groupes et que l'allure clinique de l'affection n'était pas modifiée. Ce résultat paraît paradoxal, et l'opinion des cliniciens constitue une garantie sûre de l'efficacité de cette médication.

Se basant sur la notion que le streptocoque est à l'origine de la maladie de Bouillaud, de nombreux auteurs, Swift, Moen et Hirst en particulier [123], ont voulu se rendre compte de l'action des sulfamides sur la maladie rhumatismale. Il ressort de leur étude que les sulfamides n'ont aucune action dans la phase aiguë de l'affection; bien au contraire, ils aggraveraient les symptômes. Durant les phases de repos, en revanche, les sulfamides administrés à des doses d'entretien préviennent les récidives, probablement en éliminant le streptocoque hémolytique du rhino-pharynx. Ces faits indi-

quent que si le rhumatisme n'est pas dû directement au streptocoque, celui-ci pourrait agir cependant en modifiant le terrain et en permettant la sortie du virus rhumatismal. Nous reviendrons sur ce fait, mais signalons que c'est ainsi qu'on peut expliquer l'apparition d'un rhumatisme à la suite d'une typhoïde, comme l'a observé Grenet, et celle du rhumatisme scarlatin vrai, qui, de l'avis des classiques, est un rhumatisme de Bouillaud authentique.

On a essayé également l'action de la pénicilline (Watson, etc. [130]) sur le rhumatisme articulaire aigu, et il s'est avéré que ce puissant antibiotique ne détrônait pas le salicylate.

Une explication possible de l'action du salicylate de soude a été émise par Belisle [8] : pour cet auteur, qui se base sur des recherches récentes, le salicylate de soude inhiberait l'action de l'hyaluronidase, enzyme sécrétée par les streptocoques et qui serait un facteur lysant de l'acide hyaluronique, substratum des espaces interstitiels et des structures mucoïdes, existant par conséquent dans les articulations et les liquides des synoviales, lesquelles sont généralement les plus affectées au cours de la fièvre rhumatismale. Les sulfamides, au contraire, augmenteraient l'action de cette diastase, d'où leur action nocive dans la phase aiguë du rhumatisme.

Ce bref examen met en évidence l'absence de preuves absolues pour assimiler le rhumatisme articulaire vrai à une infection streptococcique. On ne possède que des probabilités : fréquence de l'angine aiguë à streptocoque hémolytique dans les antécédents immédiats des sujets, hémocultures parfois positives, présence d'anticorps antistreptococciques dans le sérum des rhumatisants. Tout ceci ne permet pas d'affirmer la nature streptococcique; il manque en particulier la reproduction de l'affection chez l'animal et son passage en série. On a par ailleurs rapporté les faits mentionnés par Cole et qui mettent en doute la spécificité du streptocoque cardio-arthritis.

L'origine streptococcique de la maladie de Bouillaud s'appuie pour Lutembacher sur une confusion regrettable qui s'est

établie entre l'endocardite plastique due au virus rhumatismal, et les complications septiques secondaires dues à l'intervention des microbes pyogènes, en particulier du streptocoque; ces derniers trouvent dans les cavités cardiaques primitivement lésées par le rhumatisme un lieu favorable à leur fixation. Cette endocardite plastique récidive fréquemment; elle peut reparaître tardivement chez de vieux cardiaques, mais elle reste justiciable du traitement salicylé et ne doit pas être confondue avec les complications septiques de l'endocardite streptococcique.

« Nous ne connaissons pas le germe de la maladie de Bouillaud; il n'en est pas de même de celui de la syphilis. Or, des endocardites malignes secondaires sont fréquentes au cours des cardiopathies syphilitiques. Le fait qu'au cours d'une maladie d'Hogdson indéniable on trouve du streptocoque par hémocultures et dans les végétations de l'endocarde ne permettra pas de conclure à une identité de nature profonde entre l'aortite primitive due au tréponème et les lésions végétantes secondaires dues au streptocoque. » (Lutembacher.)

De plus, le streptocoque viridans n'est pas le seul germe qui ait été signalé dans les endocardites malignes secondaires. Lorsque, dans le sang d'un rhumatisant porteur de lésions valvulaires, on isole un autre germe, doit-on admettre qu'il intervient lui aussi dans la maladie de Bouillaud ?

Ainsi, devant la carence des faits probants, malgré d'innombrables et patientes recherches, certains auteurs ont pensé qu'on avait fait fausse route en attribuant au rhumatisme une origine infectieuse et ont voulu voir dans la maladie de Bouillaud, les uns, une affection de nature allergique, les autres, une diathèse.

CHAPITRE IV

MALADIE DE BOUILLAUD ET ALLERGIE

L'idée que la maladie de Bouillaud peut être due à des phénomènes d'ordre allergique ou anaphylactique n'est pas nouvelle.

Déjà, dès 1902, Singer pense que le rhumatisme est une forme d'infection atténuée. Mais c'est surtout avec Weintraud en 1913 que la théorie allergique est formulée pour la première fois nettement. Cet auteur émet l'idée que, dans les manifestations articulaires du rhumatisme aigu, un rôle important est joué par des protéines introduites dans l'organisme par voie parentérale; ces protéines pourraient être soit des protéines microbiennes, soit des protéines organiques transformées par des bactéries, soit enfin des protéines n'ayant aucun rapport avec les microorganismes, auxquelles l'organisme serait sensibilisé et réagirait d'une manière particulière à un nouveau contact.

A cette époque, la notion d'allergie est toute nouvelle. Le mot a été créé en 1906 par Von Pirquet pour désigner la réaction que présentent les tuberculeux soumis au test à la tuberculine; mais même cet auteur élargit le sens du mot, et il l'emploie souvent de façon fort imprécise.

Différentes définitions ont été proposées :

Pour Bruno Bloch, « l'allergie est la réaction spécifique de cellules ou d'organes mis en contact avec une substance étrangère ».

Oluf Thomsen caractérise l'allergie comme l'état dû à la présence d'anticorps soit humoraux, soit cellulaires.

Selon Rössle, l'allergie est une modification, décelable cliniquement ou anatomiquement, du mode de réaction de l'organisme soumis à des contacts répétés avec la même substance étrangère.

Egon Bruun entend simplement par allergie le mode particulier de réaction d'un organisme sensibilisé lors de l'introduction de substances étrangères. Il y distingue, d'une part, les faits d'anergie où, malgré la sensibilisation et malgré ses contacts répétés avec une substance étrangère, les réactions de cet organisme font défaut; d'autre part, les phénomènes d'hyperergie où ces réactions sont particulièrement marquées.

Dans l'hyperergie, il fait la discrimination entre l'anaphylaxie et l'idiosyncrasie; l'anaphylaxie est un état acquis et transmissible dû à la présence d'anticorps humoraux, tandis que l'idiosyncrasie est un état constitutionnel de sensibilité.

Dans le cours de cette étude, nous emploierons le terme d'allergie de même que celui d'anaphylaxie dans un sens général désignant par là la réponse spécifique d'un organisme sensibilisé, lors de l'introduction d'une substance étrangère.

Depuis longtemps, à la suite de l'emploi en thérapeutique des sérums curatifs, les cliniciens ont constaté qu'il survenait chez les individus soumis à cette thérapeutique, une dizaine de jours environ après l'injection, des manifestations pathologiques qui furent groupées sous le terme de maladie sérique.

Cette maladie sérique se caractérise essentiellement par une atteinte de l'état général, avec fièvre parfois fort élevée, des douleurs articulaires et musculaires, des érythèmes. Certains auteurs ont même décrit des manifestations nerveuses. La similitude entre cette maladie sérique et le rhumatisme articulaire aigu frappa maints observateurs, qui pensèrent que la maladie de Bouillaud, dont la nature infectieuse n'était pas encore démontrée, pouvait peut-être s'expliquer par des phénomènes analogues.

Toutefois, dès maintenant, il faut insister sur quelques différences importantes. Les complications cardiaques qui

constituent une des caractéristiques du rhumatisme articulaire aigu ne se rencontrent qu'exceptionnellement au cours des accidents sériques. L'évolution même de cette maladie sérique est bien différente de celle d'une maladie de Bouillaud authentique. Le plus souvent, la première guérit soit spontanément, soit sous l'influence d'une thérapeutique anodine et ne récidive qu'en cas de réinjection de sérum.

Certains faits cliniques sont cependant troublants et ont permis à quelques auteurs de reprendre l'hypothèse de Weintraud.

J. Huber [66, 67] rapporte les deux observations suivantes : la première concerne un enfant de 13 ans, rhumatisant avéré, qui, à l'occasion d'une angine diphtérique (alors que son rhumatisme est en bonne voie de guérison), traitée par la sérothérapie, fait une rechute mortelle de son rhumatisme cardiaque

La seconde est celle d'un jeune enfant de 7 ans qui fait une angine diphtérique traitée par la sérothérapie. Les accidents sériques, d'apparence normale, persistent, s'aggravent, et le diagnostic de rhumatisme cardiaque évolutif est porté; il finit par guérir, traité par le salicylate.

Grenet a observé un fait analogue, ainsi que Duvoir, à la suite d'une injection de sérum antitétanique.

Nous-même avons été le témoin, dans le Service de Clinique médicale infantile du Professeur Fontan, de l'histoire d'un petit malade de 6 ans. Cet enfant fait une angine diphtérique banale traitée par la sérothérapie. Lors de sa sortie, il présente quelques arthralgies qui sont attribuées au sérum. Il revient quelques jours plus tard, présentant un rhumatisme cardiaque évolutif; il meurt rapidement, malgré le traitement salicylé aussitôt institué, au cours d'une crise d'œdème aigu du poumon, accident signalé de temps à autre au cours du rhumatisme articulaire aigu.

On a vu un rhumatisme articulaire aigu récidiver chez un ancien rhumatisant à l'occasion d'une vaccination antityphoïdique.

Que faut-il penser de l'apparition de tels accidents rhumatismaux à la suite d'injections de sérums thérapeutiques ou de protéines microbiennes que constituent les vaccins ? Est-ce qu'il s'agit de véritables maladies de Bouillaud ?

Il semble qu'il faille considérer ces manifestations rhumatismales comme des maladies de Bouillaud authentiques. C'est l'opinion de Grenet, de Lereboullet, qui, à ce propos, évoque l'hypothèse du biotropisme de Millian pour expliquer ces faits, de même qu'on peut voir apparaître après sérothérapie des accidents streptococciques graves.

Grenet pense que la sérothérapie ne joue qu'un rôle déclenchant et fortuit; il est d'avis que ce que la scarlatine peut faire puisqu'on considère comme une maladie de Bouillaud le rhumatisme scarlatin, des accidents sériques peuvent aussi en être capables.

D'autres, au contraire, à partir de ces mêmes faits, ont émis l'hypothèse de la sursensibilité, terme que Duvoir, Pichon et Mlle de Cursay [45] préfèrent à celui d'anaphylaxie ou même d'allergie, car, selon ces auteurs, rien ne permet de penser que la sensibilité particulière de l'organisme rhumatisant à l'égard de certaines substances ou de certains agents soit due à une première invasion de l'organisme par ces substances ou ces agents, plutôt qu'à une disposition propre de celui-ci.

On en arrive ainsi à concevoir l'existence d'un « terrain rhumatismal », variante moderne de l'ancienne idée de diathèse (Sydenham, etc.), que caractérisent des modalités de réaction tout à fait particulières lors d'un contact avec les substances pour lesquelles ce terrain est hypersensible.

Quelles sont les substances vis-à-vis desquelles le rhumatisant est hypersensible ?

Exception faite pour Bezançon et son école [16], qui conserve le caractère spécifique de la maladie de Bouillaud en interprétant les arthropathies comme des phénomènes de sursensibilité à un virus spécifique, la plupart de ceux qui ont adopté cette manière de voir en arrivent à ne plus la consi-

dérer comme une affection spécifique, mais simplement comme un syndrome de sursensibilité.

Déjà Weintraud, ainsi que nous l'avons vu, pense que des protéines de natures diverses, soit microbiennes, soit organiques, peuvent jouer un rôle.

Coburn et Pauli [30], Swift [124] et nombre d'auteurs anglo-saxons pensent que c'est vis-à-vis du streptocoque que se développe cette hypersensibilité. Nous avons vu précédemment les efforts accomplis par les auteurs anglo-américains pour démontrer l'origine streptococcique de la maladie de Bouillaud. S'ils n'ont pu arriver à rattacher directement streptocoque et rhumatisme aigu, ils admettent qu'il existe cependant une relation qui serait d'ordre allergique. Le rhumatisant serait ainsi sensibilisé à des protéines streptococciques, ce qui explique l'importance de l'angine, suivie d'une période de latence nécessaire au développement de cet état de sursensibilité, avant l'apparition du syndrome rhumatismal. Les épidémies de rhumatisme ne seraient en réalité que des épidémies d'infections streptococciques, le rhumatisme ne survenant que comme complication chez un certain nombre d'individus, plus aptes à constituer cet état particulier.

Bezançon et Weil [15], Paviot, Lagèze et Naussac [101] ont étudié les arthropathies protéiniques, en relation avec l'introduction dans un organisme de protéines le plus souvent alimentaires. Ils les ont comparées aux arthropathies de la maladie sérique; celles-ci peuvent parfois revêtir un aspect pseudo-rhumatismal, mais en diffèrent cependant, car elles ne sont pas influencées par le salicylate de soude.

Lichtwitz, dans sa monographie récente sur le rhumatisme articulaire aigu [82], exprime bien cette notion d'allergie dans la maladie rhumatismale en disant : « la maladie rhumatismale n'est pas une maladie infectieuse; elle n'est pas causée par un microorganisme ou un virus spécifique, mais par une sensibilisation à des antigènes de nature protéique, qui, dans la plupart des cas, sont produits par des micro-

organismes, ces microorganismes pouvant être soit pathogènes, soit non pathogènes ».

Une telle conception enlève à la maladie de Bouillaud une spécificité que l'observation clinique avait longuement et patiemment édifiée pour n'en faire qu'un syndrome réactionnel à des causes diverses.

Nombre d'auteurs voulant démontrer cette nature allergique ont essayé de reproduire expérimentalement chez des animaux, par des méthodes de sensibilisation ou d'anaphylaxie, les lésions anatomo-pathologiques décrites chez les rhumatisants par Aschoff.

On sait qu'Aschoff, le premier, puis Geipel, ont découvert dans les tissus des rhumatisants des lésions anatomo-pathologiques caractéristiques, qui, pour eux, seraient spécifiques de la maladie rhumatismale. Ces lésions siègent uniquement dans les tissus d'origine mésodermique et avec prédilection dans le cœur, toutes ses tuniques étant également touchées, au niveau des muscles squelettiques, des vaisseaux ainsi que des articulations.

Depuis Aschoff, ces manifestations anatomo-pathologiques des rhumatisants ont été étudiées en Allemagne par Klinge [75] et son école, en France par Letulle, Bezançon et Mathieu-P. Weil [79], Darré et Albot [38, 39]. Ces auteurs ont confirmé les découvertes d'Aschoff.

Rappelons seulement les caractères essentiels de ces lésions. La plus typique est le nodule sub-miliaire d'Aschoff ou granulome rhumatismal : autour d'un centre formé par de la fibrine dégénérée, se disposent des cellules épithélioïdes « en palissade ». Ces cellules, dont l'origine réticulaire a été démontrée par Darré et Albot, sont volumineuses, avec un protoplasma basophile (le plus souvent, mais pas toujours). Le noyau est soit rond, soit ovale, de contour irrégulier quand il est volumineux. Ils sont clairs, avec une chromatine condensée au centre. Assez souvent, il en existe plusieurs dans une même cellule. A la périphérie du nodule, on trouve une couronne de cellules lymphoïdes, de plasmocytes et de macrophages.

Cette lésion caractéristique pour tous les auteurs qui l'ont étudiée se retrouve dans le cœur, tant au niveau de l'endocarde qu'au niveau du myocarde, ainsi que du péricarde. Mais on peut aussi la rencontrer comme nous l'avons déjà dit en de nombreux points différents du corps : régions périarticulaires, parois des vaisseaux, etc.

A côté de cette lésion, considérée comme spécifique, on peut rencontrer des lésions inflammatoires banales. Gallavardin a insisté sur l'existence d'une myocardite rhumatismale interstitielle à type inflammatoire subaiguë banale. Il s'agit alors soit de plages d'œdème du tissu conjonctif, soit d'infiltration de lymphocytes et de plasmocytes.

Darré et Albot [39] ont décrit au niveau du tissu graisseux péricardique et sous-épicardique des modifications consistant en une atrophie générale des cellules adipeuses qui n'apparaissent plus rondes et accolées les unes aux autres, mais semblent flétries. Entre elles, les espaces interstitiels sont agrandis, anormalement vastes et occupés par des fibrilles très fines dessinant des mailles irrégulières remplies de lymphocytes et de monocytes en grand nombre.

Klinge s'est attaché à décrire l'évolution de ces lésions, qui, pour lui, passeraient par trois stades :

— une première phase de turgescence fibrinoïde : il apparaît dans des régions de nature conjonctive des plages éosinophiles très réfringentes, semblant homogènes à la coloration par l'éosine et le Van Gieson et donnant la réaction de la fibrine. Il ne s'agit pas de nécrose, les faisceaux collagènes n'ont plus cette coloration violet sale uniforme qu'ils présentent dans les régions restées saines. Les fibres dissociées apparaissent nettement colorées en noir après imprégnation à l'argent sur le fond fibrinoïde. Il faut admettre que la substance de soutien se gonfle et écarte les fibres des faisceaux collagènes. Cette turgescence fibrinoïde s'accompagne d'une infiltration de cellules rondes qui n'a rien de caractéristique;

— la phase suivante est la phase nodulaire. Dans la turgescence fibrinoïde, les cellules sont écartées, dissociées, déshydratées. Bientôt le tissu conjonctif réagit, en même temps que la répartition des fibrilles collagènes dans les faisceaux turgescents devient moins irrégulière; il se forme, probablement par division amitotique, des cellules géantes qui font couronne autour de la plage fibrinoïde. Ces cellules deviennent basophiles, colorables par le vert de méthyle-pyronine. Bref, elles prennent le caractère de cellules d'Aschoff. Rétrécissant de plus en plus la plage centrale, elles font passer le tissu à l'état de nodule sub-miliaire d'Aschoff;

— la troisième phase et la phase d'évolution du nodule. Les fibres collagènes se rapprochent, tendant à reconstituer les faisceaux collagènes qui reprennent la coloration violet sale des faisceaux normaux. Les cellules d'Aschoff s'allongent et perdent leur colorabilité au vert de méthyle-pyronine. Klinge interprète ces faits comme une résorption complète de la substance fondamentale et comme un retour des cellules à l'inactivité et au rôle purement conjonctif.

Les restes d'infiltration leucocytaire disparaissent tout à fait, et l'on aboutit à une cicatrice conjonctive d'aspect absolument banal.

Pour Klinge, cette lésion évoluerait en douze mois environ.

Tentatives de reproduction expérimentale de lésions rhumatismales par des méthodes anaphylactiques.

Se basant sur les faits cliniques montrant l'apparition de syndromes rhumatismaux à la suite d'injections de sérums thérapeutiques, syndromes rhumatismaux qui paraissent être de véritables maladies de Bouillaud, quelques chercheurs ont essayé de reproduire chez des animaux des maladies sériques expérimentales et par une étude soignée des organes de ces animaux d'y découvrir des lésions identiques

aux manifestations anatomo-pathologiques des rhumatisants.

Klinge et l'Ecole de Leipzig [73], en 1929, opèrent sur des lapins. Il utilise comme protéine étrangère sensibilisante du sérum stérile de cheval. Après des injections préparantes, il pratique des réinjections intra-articulaires au moment où la sensibilité est à son maximum, c'est-à-dire trois à quatre semaines après les injections préparantes. Il réussit ainsi à produire des images histologiques qu'il croit pouvoir considérer comme analogues aux lésions rhumatismales, non seulement dans l'articulation injectée, mais aussi dans le tissu conjonctif des vaisseaux, des muscles, du myocarde, et dans les valvules mitrales et aortiques.

En modifiant les doses et les modalités d'injection, il est capable de produire des lésions différentes : avec des doses fortes, il obtient des synovites purulentes, tandis qu'avec des doses moindres il détermine des arthrites monohistiocytaires avec formations nodulaires. Dans ce cas-là, il existe dans les tissus périarticulaires des accumulations en foyer de grandes cellules mononucléaires arrondies et de polynucléaires pseudo-éosinophiles. Souvent ces infiltrats périvasculaires sont uniquement constitués de mononucléaires. Des lésions analogues se trouvent dans les muscles squelettiques et les parois des vaisseaux.

Le myocarde présente des foyers inflammatoires constitués de cellules volumineuses à noyau allongé, avec parfois des cellules géantes multinucléées. Ces formations nodulaires, qui s'accompagnent d'une dégénérescence caractéristique des fibres conjonctives, ressemblent sans aucun doute aux nodules d'Aschoff. Des modifications analogues sont rencontrées dans les valvules mitrales et aortiques, ainsi qu'au niveau de l'endocarde.

Et cet auteur, qui avait auparavant longuement étudié les lésions rhumatismales, croit pouvoir, à la suite de ses expériences, assimiler les deux processus.

Vaubel, en 1932, confirme les conclusions de Klinge. De ses expériences, il résulte qu'il est possible de produire dans

le cœur du lapin des modifications anatomo-pathologiques d'ordre allergique et non infectieux et qui, selon lui, sont comparables aux nodules d'Aschoff du rhumatisme humain.

Dschu-Yü-Bi [44], en 1933, répète les expériences de Klinge. Il réussit à produire des arthrites chez des lapins par injections répétées de sérum. Les altérations histologiques se manifestent par une dégénérescence hyalino-fibrineuse du cartilage et par le développement d'agglomérations cellulaires dans la membrane synoviale ayant quelquefois un caractère nodulaire, mais jamais la structure strictement spécifique du nodule d'Aschoff. La nécrose centrale que l'on observe dans ces nodules est toujours absente. Contrairement à Klinge, l'auteur n'observe aucune lésion histologique ressemblant aux lésions spécifiques du rhumatisme, ni dans le cœur, ni dans les vaisseaux de ces animaux. De même, il ne peut reproduire d'arthrites par injections intraveineuses répétées de sérum, sans recourir en même temps à des injections intra-articulaires.

Plus récemment, Egon Bruun [20] entreprend des expériences analogues sur une série de 75 lapins. Des animaux de trois à quatre mois, provenant d'élevages divers, pour éviter une sensibilité due à la race pouvant fausser les résultats, sont traités de la même manière que les animaux de Klinge et que ceux des auteurs précédents. Il divise ses animaux en plusieurs groupes suivant la modalité des réinjections. Nous n'insistons pas, le fait essentiel étant une sensibilisation prémonitoire suivie de chocs répétés destinés à produire un état d'allergie chez ces animaux.

De cette manière, Bruun observe, dans les différents organes des animaux soumis à ce traitement, des lésions localisées au tissu conjonctif des articulations, des muscles squelettiques, du myocarde et des vaisseaux. Ces modifications ne peuvent être identifiées selon cet auteur et malgré quelques ressemblances à celles du rhumatisme articulaire aigu. En particulier, il n'a pu mettre en évidence aucun nodule d'Aschoff.

Et Bruun conclut en disant que bien que l'on puisse supposer que des phénomènes d'ordre anaphylactique jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie de Bouillaud, ce rôle n'est pas absolument démontré.

Fox et Jones [50], en 1944, injectent à des lapins deux ou trois doses assez fortes de sérum de cheval, soit intraveineux, soit intrapéritonéal. Quelque temps après, ils font une injection déclenchante. 20 des 30 lapins soumis à ce traitement présentent des lésions significatives, surtout dans le cœur, mais aussi dans le foie, les poumons, les testicules, les reins et le mésentère. Les lésions cardiaques consistaient en modifications vasculaires et périvasculaires au niveau des plus petites branches des coronaires. Des infiltrations à éosinophiles dans le myocarde, une hyperplasie de l'intima, une dégénérescence fibrinoïde de la média et de l'intima sont notées. Dans quelques cas, ces lésions ressemblent à une artérite rhumatismale.

Tout dernièrement, Rich et Gregory [109, 110] ont abordé ce problème. Dans une première étude, ces auteurs observent occasionnellement, dans le cœur d'animaux soumis à une maladie sérique expérimentale en vue de reproduire une périartérite noueuse, des altérations histologiques qui leur rappellent les lésions rhumatismales. Ils entreprennent alors des recherches systématiques portant sur plusieurs séries d'animaux. Leur méthode de travail est la même que celle des auteurs précédents.

Ces auteurs insistent à nouveau sur la grande similitude clinique de la maladie sérique et du rhumatisme de Bouillaud. Dans l'une comme dans l'autre de ces affections, il existe de la fièvre, des arthrites où, en cas d'épanchement, les exsudats synoviaux sont identiques, des érythèmes de type urticarien, de l'œdème, du purpura, des paralysies transitoires. Enfin le salicylate est le médicament spécifique de ces deux affections.

On a déjà vu les différences séparant cliniquement la maladie de Bouillaud des accidents sériques. Au cours des acci-

dents sériques, les anomalies du fonctionnement cardiaque sont exceptionnelles, de même qu'au cours du rhumatisme l'urticaire est très rare. La maladie de Bouillaud étant incomparablement plus fréquente en Amérique, où elle constitue un véritable fléau, se présente peut-être sous des formes plus graves et revêt des aspects qui ne nous sont pas familiers. Il semble de plus que le cadre nosologique de la fièvre rhumatismale est moins précis dans l'esprit des Anglo-Saxons, qui paraissent bien souvent y englober des faits classés en France comme pseudo-rhumatismes infectieux.

Quoi qu'il en soit, Rich et Gregory constatent dans les organes de leurs animaux des lésions qui, à leur avis, ressemblent étroitement aux lésions rhumatismales. A côté de lésions localisées du tissu conjonctif (dissociation des fibres collagènes par de l'œdème, gonflement et dégénérescence de ces fibres), ils trouvent des infiltrats cellulaires analogues aux nodules d'Aschoff. Dans ces masses nodulaires, outre des cellules mononucléées inflammatoires habituelles, ils notent de grandes cellules basophiles semblables à celles caractérisant le nodule d'Aschoff; quelques-unes de ces cellules présentent un gros noyau unique, rond ou ovale, d'autres sont multinucléées. Dans certains cas, enfin, elles se mettent « en palissade » autour du foyer de dégénérescence ou de gonflement des fibres collagènes, disposition habituelle dans les lésions rhumatismales.

Rich et Gregory remarquent toutefois que ces lésions expérimentales sont discrètes dans le myocarde des lapins par rapport à la fréquence suivant laquelle on les rencontre chez les rhumatisants.

On sait qu'à côté de ces lésions, considérées comme spécifiques, on peut trouver chez les rhumatisants des lésions inflammatoires banales consistant en œdème avec infiltration de cellules mononucléées, mais parfois aussi présence de polynucléaires. Rich et Gregory observent des lésions de ce type chez leurs animaux dans le péricarde, à la base des valvules et dans l'endocarde pariétal.

Ces auteurs estiment que les lésions obtenues expérimentalement paraissent identiques aux lésions rhumatismales et que ces dernières résultent très vraisemblablement de phénomènes d'hypersensibilité de type anaphylactique.

Rich et Gregory n'insistent pas sur la nature de cette hypersensibilité; ils paraissent admettre que c'est une sensibilité vis-à-vis de protéines microbiennes.

Ainsi, de tous les travaux que nous venons de passer en revue, il est difficile de tirer des conclusions précises.

Si Klinge, Rich et Gregory admettent que les lésions produites expérimentalement peuvent être identifiées aux lésions rhumatismales, Bruun, Vaubel, Dschu-Yu-Bi n'osent le faire; aussi, il nous a paru intéressant de reprendre ce problème et d'analyser les altérations histologiques de la maladie sérique expérimentale.

CHAPITRE V

RECHERCHES PERSONNELLES

Nos expériences personnelles portent sur une série de huit Lapins. Ce nombre peut paraître faible, mais, en raison des difficultés actuelles, il est difficile d'étendre les recherches à une série d'animaux plus importante.

Le choix du Lapin comme animal d'expérience tient à plusieurs raisons : cet animal est facile à se procurer et à entretenir; il convient parfaitement pour des recherches de ce genre, et a déjà été utilisé par de nombreux auteurs (Klinge [75], Bruun [20], Rich et Gregory [109, 110]); il est facile à sensibiliser, et on peut aisément obtenir un état d'allergie au moyen d'injections répétées. De plus, il ne fait pas de choc anaphylactique mortel lors des injections déclenchantes, ce qui se produit chez le Cobaye, utilisé récemment par Simonin pour étudier les lésions histo-pathologiques de l'anaphylaxie aiguë.

Quelques auteurs ont expérimenté sur le Chien, le Porc, et ont observé que les réactions allergiques étaient les mêmes.

Les Lapins utilisés étaient âgés de quatre mois environ, mâles ou femelles.

La protéine étrangère était du sérum stérile de cheval, provenant de l'Institut Pasteur municipal de Bordeaux.

Technique opératoire.

Le but était donc d'obtenir chez les Lapins un état de sensibilisation au moyen d'injections préparantes; puis, après

un certain temps, nécessaire à la constitution de cette sensibilisation, de déterminer au moyen d'injections répétées un état d'allergie.

La technique suivante a été utilisée :

— Une première série de trois injections intraveineuses dans la veine marginale de l'oreille, de 2 cm³ chacune, à vingt-quatre heures d'intervalle. (Seul le lapin n° 4 a reçu des injections préparantes sous-cutanées, les veines de l'oreille ne permettaient pas les injections intraveineuses; Bruun, au cours de son travail, a renoncé aux injections intraveineuses, ayant observé que la sensibilisation était identique par les injections sous-cutanées.)

— Après une période de quatre semaines, « au moment critique », c'est-à-dire lorsque la sensibilisation a atteint son plus haut degré, les injections déchaînantes ont été pratiquées.

Pour le lapin n° 1, les injections déchaînantes furent seulement de 1/100 de centimètre cube, par crainte de chocs mortels; elles furent faites à raison de trois par semaine. Par la suite, comme on n'observait aucune manifestation de quelque ordre que ce soit chez cet animal, les doses furent augmentées : 0,5, puis 1 et enfin 2 cm³; ces injections furent tantôt intramusculaires; tantôt, dans quelques cas, intra-articulaires, à raison de une à deux par semaine. Par la suite, il n'a pas été observé de différence entre les lésions présentées par les animaux de l'un ou l'autre mode.

Comme il est de règle chez le Lapin, il n'y eut pas de choc clinique; la tension artérielle, avec une notable chute tensionnelle, aurait seule permis de mettre en évidence ce phénomène, non relaté, faute des appareils nécessaires.

Deux animaux ont péri en cours d'expérience pendant les réinjections (lapins 4 et 7). Inoculés dans l'après-midi, ils étaient morts le lendemain matin. Ils paraissent avoir fait des phénomènes de choc, que l'examen histologique a confirmé.

Les injections déchaînantes ont été faites durant deux à trois mois pour les lapins n^{os} 2 et 3; pour les suivants, elles ne furent répétées que pendant un mois et demi.

Les lapins étaient tués par un choc sur la nuque, et l'autopsie faite aussitôt.

Techniques histologiques.

Les différents organes prélevés au cours de l'autopsie ont été fixés au liquide de Bouin pour les lapins 1 à 4.

A partir du n° 5 le cœur fut fixé au liquide de Zenker, de même que des fragments de muscles squelettiques, tandis que les autres organes (foie, rein, surrénales) étaient fixés au Bouin comme auparavant.

Le cœur, d'abord lavé à l'eau courante pour éliminer le sang contenu dans ses cavités, a été fixé en totalité pendant vingt-quatre heures, puis coupé en deux parties égales, selon un plan frontal et vertical. Inclusions à la paraffine, suivant les procédés habituels; coloration à l'hématéine-oséine.

Notre attention s'est portée surtout sur le myocarde, afin d'y rechercher les lésions nodulaires décrites par Klinge [75], Bruun [20] et Rich et Gregory [109, 110]; des coupes en série ont été pratiquées (une coupe sur quatre). 100 préparations environ ont ainsi été réalisées pour chacun des 8 cœurs.

Le foie, les reins, les glandes surrénales, des fragments de poumon, ainsi que de muscles squelettiques, ont aussi été examinés. Chez quelques lapins seulement une articulation a été prélevée et coupée après décalcification préalable par l'acide trichloracétique.

LAPINS	INJECTIONS PREPARANTES	INJECTIONS DECLENCHANTES	TUÉ LE :
N° 1	23-12-47	29-1-48	
	27-12-47	2-2-48, etc., 10-4-48	14-4-48
N° 2	23-1-48	6-3-48	
	27-1-48		
	29-1-48	etc., 17-5-48	26-5-48
N° 3	23-1-48	6-3-48	
	27-1-48		
	29-1-48	etc., 20-6-48	28-6-48
N° 4	20-3-48	26-4-48	
	24-3-48	28-4-48	
	26-3-48	30-4-48	mort le 3-5-48
N° 5	21-4-48	24-5-48	
	23-4-48		
	26-4-48	etc., 21-7-48	24-7-48
N° 6	26-4-48	31-5-48	
	28-4-48		
	30-4-48	etc., 2-8-48	5-8-48
N° 7	7-6-48	6-7-48	
	9-6-48	12-7-48	
	11-6-48	21-7-48 26-7-48	mort le 27-7-48
N° 8	11-6-48	6-7-48	
	14-6-48		
	16-6-48	etc., 8-8-48	10-8-48

Résultats.

Lésions rencontrées dans le myocarde et les différents organes examinés :

I. — Lésions cardiaques.

a) *Lésions myocardiques.*

5 lapins ont présenté des lésions myocardiques (lapins 2, 3, 4, 5 et 7). Chez les 3 autres (1, 6 et 8), l'examen ne montrait aucune altération histologique. Toutefois, il convient de distinguer deux groupes parmi les 5 premiers animaux.

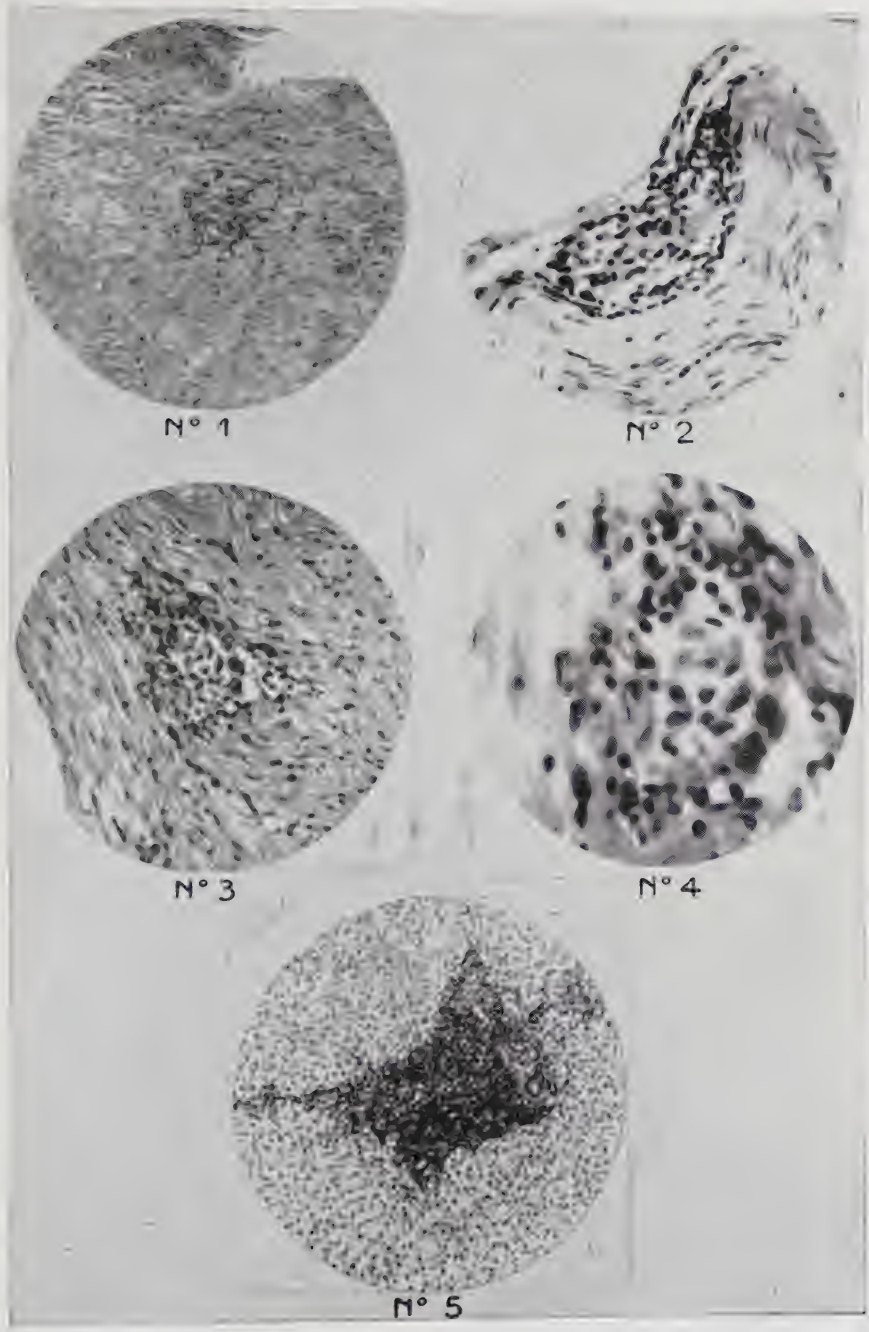

Fig. 1. — Lapin n° 2 (gr. × 110) . Un amas lymphocytaire nodulaire intramyocardique.

Fig. 2. — Lapin n° 3 (gr. × 260) : Un nodule sous-péricardique; au centre, cellules conjonctives; à la périphérie, lymphocytes.

Fig. 3. — Lapin n° 3 (gr. × 260) : Un autre nodule intramyocardique.

Fig. 4. — Lapin n° 3 (gr. × 560) · Le même nodule à un plus fort grossissement.

Fig. 5. — Lapin n° 3 (gr. × 110) : Foie. Infiltration lymphoïde d'un espace de Kiernan.

Premier groupe. — Dans ce groupe (lapins 4 et 7 morts en cours d'expérience), les lésions sont d'un type tout particulier; il s'agit essentiellement de lésions aiguës.

Entre les fibres myocardiques non altérées, le tissu conjonctif interfasciculaire est le siège d'une infiltration diffuse à cellules rondes. Cette infiltration est maxima dans la paroi ventriculaire gauche et surtout dans la zone sous-péricardique. Il s'agit de petites cellules lymphoïdes, à noyau fortement coloré par l'hématéine, bien arrondi, entouré d'une mince couronne protoplasmique. Ces cellules affectent une disposition en file dans les espaces interfibrillaires dont le tissu conjonctif n'est pas œdématié.

Mais surtout, ce qui est particulièrement net, dans la paroi ventriculaire gauche, au niveau de la zone sous-péricardique, c'est une vaso-dilatation capillaire extrême, accompagnée en de très nombreux points d'épanchements interstitiels séro-hématiques.

Ces lésions, essentiellement constituées par une infiltration lymphocytaire diffuse, accompagnée de vaso-dilatation capillaire et d'hémorragies interstitielles, paraissent caractéristiques du choc anaphylactique, telles qu'elles ont été décrites par Ch. Richet au cours de ses expériences classiques et après lui par Apitz [4], Croizat [37], Garipuy [52]...

Deuxième groupe. — Les altérations histologiques présentées par les lapins 2, 3 et 5 sont d'un type différent. Il existe bien une infiltration lymphocytaire diffuse, mais celle-ci reste discrète et beaucoup moins prononcée que chez les lapins 4 et 7. Par contre, il existe des formations nodulaires très particulières, surtout dans la paroi ventriculaire gauche au niveau de la zone sous-péricardique (on en rencontre aussi dans la cloison interventriculaire, ainsi que dans la paroi du ventricule droit).

Ces nodules sont de dimensions restreintes (100 à 200 microns); ils sont abondants chez les lapins 2 et 3 où, sur une même coupe, on peut en voir plusieurs. Chez le lapin n° 5, il n'en a été trouvé qu'un seul, mais indiscutable.

Ces formations sont presque uniquement constituées par un amas de petites cellules rondes analogues à celles qui sont décrites plus haut; ce sont des cellules de 8 à 10 microns, à noyau arrondi, fortement colorable et à protoplasme peu abondant. Ces éléments sont plongés dans un tissu conjonctif jeune, qui écarte et dissocie les fibres myocardiques. Ces dernières ne paraissent pas altérées; elles se colorent bien et leur striation demeure bien visible. Il s'agit d'un processus purement interstitiel.

Plusieurs de ces nodules (fig. 2, 3 et 4), dont un particulièrement net sous-péricardique, ainsi que quelques autres toujours situés à peu de distance de la périphérie, présentent en leur centre des cellules plus grandes ayant tous les caractères de cellules conjonctives fixes (histiocytes, certains diraient « cellules réticulaires »). Ces cellules ont un noyau ovalaire peu colorable par l'hématéine, qui révèle une chromatine finement réticulée. Ce noyau occupe le centre d'une masse protoplasmique faiblement éosinophile, polygonale ou stellaire, émettant des prolongements au niveau de ses angles.

Ces éléments sont plongés dans un tissu conjonctif à substance fondamentale abondante et dont les fibres collagènes sont très fines. Il n'existe pas de gonflement ou de nécrose de ces fibres collagènes, pas davantage de cellules géantes, comme Klinge, Rich et Gregory l'ont signalé.

Il existe en outre, à un degré variable, une vaso-dilatation capillaire, mais qui n'atteint jamais l'importance de celle constatée dans les myocardes des lapins 4 et 7. Enfin, par endroits, on rencontre de petits épanchements microscopiques séro-hématiques.

b) *Lésions péricardiques.*

Macroscopiquement, on note fréquemment, à l'ouverture du thorax, un petit épanchement péricardique d'environ 1 à 2 cm^3, ne paraissant pas susceptible d'entraver le fonctionnement cardiaque.

Dans la plupart des cas, le péricarde viscéral s'est montré

épaissi (lapins 2, 3, 5 et 6); il est le siège d'une infiltration cellulaire le plus souvent discrète. Chez le lapin n° 3, il présente des lésions assez caractéristiques; il est considérablement épaissi, et les cellules adipeuses du tissu sous-péricardique paraissent flétries, ratatinées, avec une paroi flexueuse et ondulée. Dans les mailles du tissu conjonctif séparant les vésicules adipeuses se trouvent un grand nombre de lymphocytes et de monocytes. Cet aspect rappelle de très près celui décrit par Darré et Albot dans le péricarde d'un rhumatisant [38, 39].

c) *Lésions endocardiques.*

Contrairement à d'autres auteurs qui ont rencontré des lésions soit valvulaires, soit endocardiques proprement dites, il ne nous a jamais été donné d'en observer, malgré un grand nombre de coupes examinées. Quelques épaississements locaux de l'endocarde pourraient s'expliquer comme une prolifération locale réactionnelle de cette tunique; il est plus vraisemblable, étant donné l'absence de réaction du conjonctif sous-jacent à ce niveau, qu'il s'agit d'une apparence due à une coupe oblique.

II. — Lésions articulaires.

Chez les lapins 2 et 3, il existe de petits foyers d'infiltration lymphocytaire dans les tissus périarticulaires, souvent au voisinage d'un vaisseau. Aucun de ces foyers ne présente en son centre de cellules conjonctives comme certains nodules trouvés dans le myocarde.

III. — Lésions hépatiques.

Au niveau du foie, les espaces de Kiernan sont, chez plusieurs Lapins [n°s 2, 3, 5, 6], le siège d'une importante infiltration lymphoïde (fig. 5). Les capillaires radiés et les canalicules biliaires n'offrent rien de particulier. Les cellules hépatiques ont un protoplasme clair, finement granuleux, et on

y note souvent deux, quelquefois trois noyaux par cellule, dont un certain nombre sont pycnotiques. Les cellules de Kupffer sont nettement augmentées en nombre.

Chez les lapins 4 et 7, il existe seulement une vaso-dilatation capillaire.

IV. — Lésions rénales.

On retrouve chez les lapins 4 et 7 des lésions congestives déjà constatées dans le myocarde et le foie. Les capillaires sont dilatés et remplis d'hématies. Au niveau des glomérules, les capillaires des floccules glomérulaires sont ectasiés et remplissent toute la capsule. En revanche, les tubes sont normaux.

Chez les autres lapins, les reins ne présentent pas de lésions nettes; en particulier, on ne retrouve pas l'infiltration lymphoïde décrite par Bruun.

V. — Lésions pulmonaires.

Les poumons du lapin n° 4, et à un degré moindre ceux du n° 7, présentent les lésions typiques décrites depuis longtemps par maints auteurs. Les alvéoles sont comblées par un exsudat hémorragique et, à une vaso-dilatation capillaire extrêmement nette, s'associe une constriction des bronches et des bronchioles, dont la lumière est effacée (spasme bronchique).

Chez les autres lapins (2, 3 et 5) les lésions restent discrètes; cependant les poumons des lapins 2 et 3 présentent un épaississement net des cloisons alvéolaires, épaississement dû, non pas tant à la congestion des capillaires qu'au grand nombre de cellules qui s'y trouvent : lymphocytes, fibrocytes, monocytes. Le revêtement alvéolaire est souvent épaissi et quelquefois desquamé. Les alvéoles sont en quelques points remplies d'un exsudat, mais dans des territoires peu importants et très limités. Il existe enfin de véritables petits follicules lymphoïdes normaux au voisinage des bronches et des bronchioles dont la lumière a des dimensions normales.

VI. — Lésions des surrénales.

Au niveau des surrénales, on a recherché des modifications susceptibles de rappeler celles décrites par Selye au cours du « syndrome d'adaptation ». L'interprétation de préparations de surrénales est toujours difficile, surtout lorsqu'il s'agit d'apprécier des changements minimes. Une étude attentive de plusieurs séries de coupes n'a pas révélé de modifications dans les rapports des trois couches cellulaires de la cortico-surrénale, pas plus d'ailleurs que du côté de la médullaire.

VII. — Lésions des muscles squelettiques.

Rich et Gregory [109, 110], par une technique analogue à celle employée dans ce travail, ont obtenu dans les muscles squelettiques des lésions périvasculaires qu'ils ont comparées à celles de la périartérite noueuse. Sur des préparations pratiquées au niveau des zones de réinjection, les lésions sont de type aigu et sont celles décrites dans le phénomène d'Arthus : œdème important, vaso-dilatation avec extravasations sanguines et infiltration très marquée à polynucléaires neutrophiles et pseudo-éosinophiles.

Sur des fragments prélevés à distance des zones injectées (côté opposé), on a pu remarquer à plusieurs reprises un œdème assez notable du tissu conjonctif s'accompagnant d'une infiltration lymphocytaire formant quelquefois de petits amas périvasculaires, mais jamais de véritables nodules. A côté des lymphocytes, on voit des monocytes, et quelques polynucléaires neutrophiles toujours en petit nombre.

Discussion.

Que faut-il penser de ces résultats et quelles conclusions peut-on en tirer en faveur de la nature allergique de la maladie de Bouillaud ?

Dans l'ensemble, ces observations concordent avec celles des différents auteurs qui se sont intéressés à cette question.

Il semble tout d'abord que les lapins 4 et 7 doivent être considérés à part du reste de la série. Ces deux animaux ont fait des phénomènes d'anaphylaxie aiguë, ils ont succombé très certainement à un choc retardé et l'examen anatomique des différents viscères ne fait que confirmer cette notion en montrant les altérations histologiques de l'anaphylaxie aiguë bien étudiées par Simonin dans sa thèse.

Quant aux autres, il faut en éliminer le n° 1, pour lequel 5 autres, 3 (n^{os} 2, 3 et 5) ont présenté des modifications anatomo-pathologiques, 2 (n^{os} 6 et 8) n'ont pas été trouvés porteurs de telles lésions. Cette proportion des 3/5 est à peu de chose près celle de Rich et Gregory. Bruun ne précise pas chez combien d'animaux il a rencontré des lésions myocardiques; Fox et Jones, de leur côté, ont trouvé des lésions cardiaques chez 20 sur 30 Lapins.

Une différence sur laquelle il paraît nécessaire d'insister, c'est l'absence presque totale de lésions vasculaires dans notre série expérimentale. Tant au niveau des artères périphériques que du côté de l'aorte, les parois vasculaires n'ont jamais montré les altérations constatées par d'autres auteurs (épaississement, nécrose, foyers de cellules lymphoïdes); de même, les endothéliums ont tous paru intacts, ainsi que l'endocarde valvulaire et pariétal.

Les lésions hépatiques : infiltration lymphoïde des espaces de Kiernan, hyperplasie du système de Kupffer, ont été déjà décrites par Croizat, Garipuy et Bruun. Le développement des cellules de Kupffer au cours des processus anaphylactiques et allergiques a fait émettre la notion du rôle joué par le système réticulo-endothélial, c'est-à-dire des cellules conjonctives, dans la production des anticorps (Croizat).

A l'encontre de Bruun, nous n'avons pas trouvé au niveau du rein l'infiltration lymphoïde que cet auteur y avait signalée.

Les altérations myocardiques paraissent identiques à celles dont Bruun rapporte les microphotographies dans son tra-

vail : même disposition avec une couronne de lymphocytes entourant une zone centrale occupée par des cellules conjonctives à noyau plus volumineux et à protoplasme clair. Cette zone centrale peut manquer dans certains cas, et la formation être réduite à une infiltration en foyer de lymphocytes. Ces nodules diffèrent cependant de ceux observés par Klinge, Rich et Gregory, par l'absence de disposition des cellules en palissade, de cellules géantes et multinucléées et enfin par le fait qu'il n'existe pas de nécrose fibrinoïde du collagène. S'agit-il pour cela de la myocardite spontanée du Lapin décrite par Miller [91] ? Nous ne le croyons pas, malgré l'intégrité des valvules, en raison de l'aspect de ces nodules, de leur nombre, et, de plus, parce qu'ils ont été rencontrés chez des animaux qui présentent d'autres lésions manifestement de nature allergique.

Les différences entre les lésions que nous avons observées et également les différentes altérations constatées par les nombreux auteurs qui ont rapporté des travaux de ce genre doivent certainement tenir aux aptitudes réactionnelles propres de chaque animal; ce ne sont pas des différences essentielles, mais simplement des détails qui séparent les faits observés.

Est-on en droit d'assimiler ces formations aux nodules décrits par Aschoff et Geipel dans le myocarde des rhumatisants ? Il est vraisemblable que, sans être absolument identiques, ce sont des lésions de même nature, dues à des processus de défense analogues. L'organisme ne dispose que d'un nombre limité de moyens de défense. De même que la cellule géante n'est pas absolument spécifique de la tuberculose, de même que l'inflammation purulente peut être le résultat d'agressions microbiennes diverses, de même le nodule d'Aschoff-Klinge est le résultat d'un processus de sensibilisation de l'organisme. Cette sensibilisation peut se constituer vis-à-vis d'agents divers. Des faits de cet ordre interviennent certainement dans la pathogénie du syndrome rhumatismal; l'analogie très grande des lésions constatées au

cours de la maladie de Bouillaud et de la maladie sérique expérimentale permet de le supposer avec une très grande probabilité; les faits cliniques cependant interdisent d'admettre qu'un processus de ce genre intervient seul dans la genèse du rhumatisme articulaire aigu. C'est une maladie autonome dont on commence à entrevoir le mécanisme pathogénique, mais dont la cause première reste mystérieuse. Il en a été de même pendant longtemps pour de nombreuses infections; les cliniciens ont isolé la dothiénentérie du groupe des fièvres typhoïdes bien avant la découverte du bacille typhique. Des travaux récents de Schlesinger et Amies [117], d'une part; de Mac Neal et Wardell [95], d'autre part, qui, à partir de liquides organiques provenant de rhumatisants ,ont obtenu des cultures d'un virus sur embryons de poulets, permettent de penser, si ces faits sont confirmés, que c'est de ce côté que les recherches devront s'orienter.

CONCLUSIONS

I. — La maladie de Bouillaud, bien qu'individualisée depuis longtemps en tant que syndrome autonome, présente encore bien des inconnues quant à son étiologie.

II. — La théorie tuberculeuse, soutenue par Poncet d'abord, puis par Pic et d'autres membres de l'Ecole lyonnaise, ne paraît pas devoir être retenue.

III. — La théorie streptococcique, en grande faveur dans les pays anglo-saxons, ne semble pas elle non plus exempte de critiques et capable d'expliquer tous les faits cliniques.

IV. — La théorie allergique s'appuyant sur les expériences de Klinge a été reprise dernièrement par des auteurs américains qui ont cru pouvoir apporter des preuves absolues de la nature allergique de la maladie de Bouillaud.

V. — Des expériences personnelles de maladie sérique expérimentale ont permis de déterminer chez des Lapins des lésions ayant certainement de grandes analogies avec les nodules d'Aschoff-Klinge. Toutefois, la présence dans les deux cas de lésions anatomiques analogues n'autorise pas à conclure à l'identité des deux affections.

VI. — Il est vraisemblable que des faits d'allergie interviennent dans la pathogénie du syndrome rhumatismal, allergie vis-à-vis d'un virus spécifique, ainsi que le laissent supposer les recherches récentes sur le virus rhumatismal.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
G. DUBREUIL.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 20 octobre 1948.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albasy (M. A.), Hill (N. G.) et Harris (L. J.). — Vitamin C and juvenile rheumatism. *The Lancet* 2, 1413, 1936.
2. Aikawa (J. K.). — Hypersentivity and rheumatic fever. *Ann. of internal med.*, 23, 983, 1945.
3. Andrei (G.) et Ravenna (P.). — Thrombo-endocarditis in rabbits. *Arch. of internal med.*, 62, 377, 1938.
4. Apitz (K.). — Ueber anaph. Organvaranderungen bei Kaninchen. *Virchow's Archiv. f. path. Anat.*, 289, 46, 1933.
5. Babonneix (L.). — Contagion du rhumatisme articulaire aigu. *Gaz. des hôp.*, 113, 406, 1940.
6. Barber (H.S .). — Difficulties in the diagnosis of rheumatic fever. *The Lancet*, 1, 122, 1946.
7. Barwell (H.). — The nose and the throat in relation to rheumatic diseases. *The Lancet*, 1, 67, 1937.
8. Belisle (M.). — Fièvre rhumatismale. Acide para-aminobenzoïque. *Union méd. du Canada*, 77, 392, 1948.
9. Benard (H.), Merklen (F. P.) et Cord (M.). — Manifestations rhumastismales déclenchées chez un tuberculeux par la collapsothérapie. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1576, 1937.
10. Bertani (G. C.) et Messina (B. R.). — Amygdalectomie et rhumatisme. *Revue du rhumatisme*, 6, 127, 1939.
11. Bertani (G. C.). — Rhumatisme par infection focale. *Revue du rhumatisme*, 5, 153, 1938.
12. Bertoye et Koller. — Sur un cas de rhumatisme aigu anaphylactique traité et guéri par le 2339 R. P. *Revue de pédiatrie*, 35, 275, 1946.

13. Betz (H.). — Anatomo-pathologie de l'allergie. *Bruxelles médical*, 28, 487, 1948.

14. Bradley (W. H.). — Epidemic acute Rheumatism in public school. *Quart. Journ. of med.*, 1, 79, 1932.

15. Bezançon (F.) et Weil (M. P.). — Les manifestations articulaires de la maladie du sérum et les arthropathies protéiniques. *Le Monde médical*, 37, 609, 1927.

16. — Le problème du rhumatisme articulaire aigu. *Revue du rhumatisme*, 1, 46, 1934.

17. Blancardi (C.) et Simonel (A.). — Petite épidémie de maladie de Bouillaud. *Presse médicale*, 50, 222, 1942.

18. Boudin (G.). — Le rhumatisme est-il une maladie allergique ? *Concours médical*, 59, 3595, 1937.

19. Bouillaud (J.-B.). — Traité clinique du rhumatisme articulaire. Paris, 1840.

20. Brunn (E.). — Experimental investigations in serum allergy with reference to the etiology of rheumatic joint diseases. Copenhagen, 1940.

21. Cavelti (Ph. A.). — Pathogenesis of glomerulo-nephritis and rheumatic fever. *Arch. of pathol.*, 44, 119, 1947.

22. — Etude sur la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu. *Arch. of pathol.*, 44, 1, 1947.

23. — Etude sur la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu. *Arch. of pathol.*, 44, 13, 1947.

24. Campbell (M.) et Warner (E. C.). — Rheumatic disease in children. *The Lancet*, 1, 61, 1930.

25. Cathala (J.) et Aurepy (P.). — Le rhumatisme scarlatin. *Revue du rhumatisme*, 5, 469, 1938.

26. Cayet (A.-L.). — Etude du rhumatisme articulaire aigu; de quelques cas d'épidémies et de contagion. Thèse Paris, 1929.

27. Chapuy (A.). — Le rhumatisme articulaire aigu tuberculeux. Thèse Lyon, 1933.

28. Clawson (B. J.). — Experimental endocarditis (rheumatic-like and bacterial) in rats. *Arch. of pathol.*, 40, 153, 1945.

29. Coburn (A. F.). — Observations on the mechanism of rheumatic fever. *The Lancet*, 2, 1025, 1936.

30. Coburn (A. F.) et Pauli (R. H.). — Recherches sur la réaction d'immunité des rhumatisants et sur ses rapports avec l'activité du processus rhumatismal. *The Journ. of experimental med.*, 62, 129, 1935.

31. Collis (W. R. F.). — Acute rheumatism and hemolytic streptococci. *The Lancet*, 1, 1341, 1931.

32. Coste (F.). — Maladie de Bouillaud chez l'adulte. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1635, 1937.

33. Coste (F.) et Galmiche (P.). — Pénicillinothérapie des rhumatisants. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 503, 1947.

34. Coste (F.), Demanche et Morin (M.). — Staphylo-réaction et rhumatisme staphylococcique. *Revue du rhumatisme*, 6, 945, 1939.

35. Coste (F.), Gaucher (M.) et Parrot (J.-L.). — Antihistaminiques de synthèse et rhumatisme. *Revue du rhumatisme*, 11, 21, 1944.

36. Costedoat et Jeannest. — Le rhumatisme articulaire aigu dans l'armée. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1173, 1937.

37. Croizat (P.). — Lésions anatomo-pathologiques dans les états anaphylactiques et au cours d'injections répétées d'albumine. Thèse Lyon, 1927.

38. Darré (H.) et Albot (G.). — Lésions aiguës du myocarde. *Ann. d'anat. pathol.*, 6, 713, 1929.

39. — Etude histologique du rhumatisme cardiaque aigu. *Ann. d'anat. pathol.*, 6, 465, 1929.

40. Debré (R.), Lamy (M.) et Jammet (M^lle M.-L.). — Erythème annulaire rhumatismal et streptococcémie à streptocoque viridans. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1277, 1936.

41. Debré (R.), Thieffry (St.) et Moret (G.). — Adénite rhumatismale et présence de streptocoques viridans dans un ganglion hypertrophié et lésé au cours d'une maladie

de Bouillaud. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1554, 1937.

42. Dick (G. F.) et Schawartz (W. B.). — Experimental endocarditis of dogs. *Arch. of pathol.*, 42, 149, 1946.

43. Ditrowsky (S. P.), Stevenson (E.) et Cambell (J. M.). — Une épidémie de fièvre rhumatismale dans une école à la suite d'une poussée d'amygdalite. *J. A. M. A.*, 121, 991, 1943.

44. Dschu-Yü-Bi. — Altérations articulaires par injection intra-articulaire de liquides non infectieux. *Beitr. path. Anat.*, 91, 361, 1933.

45. Duvoir (M.), Pichon (E.) et de Cursay (G.-L.). — Sur les rapports de la maladie de Bouillaud et des processus bio-pathologiques de sursensibilité. *Revue du rhumatisme*, 2, 119, 1935.

46. Epstein (E. Z.) et Greenspan (E. B.). — Rheumatic pneumonia. *Arch. of internal med.*, 68, 1074, 1941.

47. Fienberg (S. M.). — Allergie in practice. The Year Book Publischers I. N. C.

48. Fischer (A. G. T.). — A contribution to the pathology of the rheumatoïd type of arthritis and of rheumatic fever. *The Lancet*, 1, 1162, 1937.

49. Foster (F. P.), Mc Eachern (C. C.), Miller (J. H.), Ball (G. E.), Higley (C. S.). — Le traitement de la fièvre rhumatismale par la pénicilline. *J. A. M. A.*, 126, 280, 1944.

50. Fox (R. A.) et Jones (L. R.). — Vascular pathology in rabbits following administration of foreign proteins. *Proc Soc. exp. biol. and med.*, 1, 294, 1944.

51. Fraser (A. D.). — The Aschoff nodule in rheumatic pneumonia. *The Lancet*, 1, 70, 1930.

52. Garipuy (A.). — L'anaphylaxie expérimentale. Etude de ses images tissulaires. Thèse Toulouse, 1937.

53. Giraud (P.) et Bernard (R.). — Les manifestations cliniques de l'allergie tuberculeuse et leur traitement par le salicylate de soude et l'antipyrine. *Revue de pédiatrie*, 35, 81, 1946.

54. Glover (J. A.). — Incidence of rheumatic diseases. *The Lancet*, 1, 499, 1930.

55. Gouraud (A.). — De la contagiosité de la maladie de Bouillaud. Thèse Paris, 1939.

56. Graffar (M.). — La maladie rhumatismale dans l'enfance. A propos d'une recrudescence récente. *Bruxelles médical*, 25, 443, 1945.

57. Gravier (L.) et Tourniaire (A.). — De la myocardite rhumatismale. *Journ. de méd. de Lyon*, 18, 509, 1937.

58. Grenet (H.). — Maladie rhumatismale et infection tuberculeuse. *Gaz. des hôp.*, 105, 1609, 1932.

59. — La maladie de Bouillaud. *Revue du rhumatisme*, 13, 59, 1946.

60. Grenet (H.) et Pélissier (L.). — Conception générale de la maladie rhumatismale. *Revue du rhumatisme*, 4, 121, 1937.

61. Grenet (H.) et Levent (R.). — L'autonomie clinique de la maladie rhumatismale. *Revue du rhumatisme*, 4, 156, 1937.

62. Grenet (H.) et Joly (Fr.). — L'autonomie des endocardites rhumatismales. *Revue du rhumatisme*, 4, 181, 1937.

63. Griffith (G. C.). — Rheumatic fever; its recognition and treatment. *J. A. M. A.*, 133, 977, 1947.

64. Gross (L.), Loewe (L.) et Eliasoph (B.). — Tentatives de reproduction de la maladie rhumatismale chez l'animal. *Journ. of experimental med.*, 50, 41, 1929.

65. Hartz (P. H.) et Van der Sar (A.). — Occurence of rheumatic carditis in the native population of Curaçao, Netherlands West Indies. *Arch. of pathol.*, 41, 32, 1946.

66. Huber (J.). — Sérothérapie antidiphtérique et rhumatisme articulaire aigu. Société de pédiatrie de Paris, 31, 451, 1933.

67. — Rhumatisme articulaire aigu et sérothérapie. Société de pédiatrie de Paris, 31, 500, 1933.

68. Huguenin (R.) et Albot (G.). — Lésions inflammatoires nodulaires du tissu graisseux dans le rhumatisme et la tuberculose. *Arch. d'anat. pathol.*, 6, 497, 1930.

69. Huguenin (R.), Albot (G.) et Foulon (P.). — Myocardite interstitielle nodulaire et myocardite parenchymateuse pseudo-gommulaire au cours d'un rhumatisme cardiaque prolongé. *Ann. d'anat. pathol.*, 7, 606, 1930.

70. Isaac-Georges (P.) et Debay (Mlle G.). — La maladie de Bouillaud est-elle une maladie familiale ? *Revue du rhumatisme*, 4, 191, 1937.

71. Jones (T. D.) et Mote (J. R.). — The clinical importance of infection of the respiratory tract in rheumatic fever. *J.A.M.A.*, 113, 898, 1939.

72. Juster (I. R.). — The relationship of upper respiratory infections to rheumatic activity in chronic rheumatic heart disease. *Annals of internal med.*, 16, 1137, 1942.

73. Kahlmater (G.). — Des myites rhumatismales pures. *Revue du rhumatisme*, 6, 614, 1937.

74. Kaiser (A. D.). — Facteurs influençant la maladie rhumatismale chez l'enfant. *J. A. M. A.*, 103, 886, 1934.

75. Klinge (F.). — Voir la bibliographie des travaux de Klinge et de son école dans l'article de Duvoir, Pichon et Mlle de Cursay [45], ainsi que dans le travail de Bruun [20.]

76. Kotyza (Fr.).— L'influence thérapeutique de l'amygdalectomie sur le rhumatisme. *Revue du rhumatisme*, 6, 24, 1939.

77. Laignel-Lavastine. — Introduction à l'histoire de la goutte et du rhumatisme. *Revue du rhumatisme*, 4, 1055, 1937.

78. Laubry (Ch.), Huguenin (R.), Castéran (R.) et Albot (G.). — Aortite chronique et myocardite pseudo-gommulaire d'origine vraisemblablement rhumatismale. *Ann. d'anat. pathol.*, 6, 615, 1930.

79. Letulle, Bezançon (F.) et Weil (M. P.). — La lésion valvulaire spécifique de la myocardite rhumatismale. *Ann. de méd.*, 19, 132, 1926.

80. Lian (C.) et Facquet (J.). — Remarques cliniques et thérapeutiques sur le rhumatisme articulaire. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1564, 1937.

81. Lichtmann (S. S.) et Gross (L.). — Streptocoques dans le sang de malades atteints de fièvre rhumatismale, d'arthrites rhumatoïdes et d'autres maladies. *Arch. of internal med.*, 49, 1078, 1932.

82. Lichtwitz (L.). — Pathology and therapy of rheumatic fever. New-York, 1944.

83. Lichtwood (R.). — The treatment of acute rheumatism in childhood. *The Lancet*, 1, 613, 1937.

84. Lutembacher (R.). — Le rhumatisme articulaire aigu. Paris, 1947.

85. Marquezy et Huguet (M^lle^). — Septicémie à streptocoque viridans. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 874, 1936.

86. Master (A. M.) et Jaffe (H.). — Rheumatoïd infections arthritis and acute rheumatic fever; differential diagnosis. *J. A. M. A.*, 98, 881, 1932.

87. Master (A. M.) et Romanoff (A.). — Treatment of rheumatic fever patients with and without salicylates. *J.A.M.A.*, 98, 1978, 1932.

88. Meerssman (F.) et Lumaret (R.). — Rhumatisme articulaire aigu et bacillémie tuberculeuse. *Presse médicale*, 42, 873, 1934.

89. Meerssman (F.), Duval (M.) et Lacroix (J.). — Quelques commentaires à propos de 190 observations de R. A. A. recueillies en milieu militaire. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 1580, 1937.

90. Meerssman (F.). — Rhumatisme articulaire aigu et tuberculose. *Revue du rhumatisme*, 10, 109, 1943.

91. Miller (C. P.). Spontaneous interstitial myocardis in rabbits. *Journ. exp. med.*, 40, 543, 1943.

92. Mirsky. — Rhumatisme aigu et septicémie tuberculeuse. *Presse médicale*, 42, 1227, 1934.

93. Moreau (R.) et Boudin (G. A.). — A propos de deux observations de pancardite rhumatismale guéries par l'association pénicilline-salicylate. *Bull. et mém. de la Soc. méd des Hôp. de Paris*, 770, 1947.

94. Mouriquand (G.). — L'allergie dans les maladies rhumatismales. *Journ. de méd. de Lyon*, 18, 519, 1937.

95. Mac Neal (W. J.), Wardell (K.), Blevins (A.) et Marcello (R. P.). — Direct culture of rheumatic virus. *Science*, 103, 620, 1946.

96. Nobécourt (P.). — La maladie de Bouillaud n'est pas un rhumatisme tuberculeux aigu. *Presse médicale*, 42, 1697, 1934.

97. Nobécourt (P.) et Paraf (J.). — Etude sur l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 340, 1932.

98. Olmer (J.), de Brandebourg (E.), Pierron (J.), Abignoli (E.) et Delaage (M.). — Maladie mitrale survenue au cours d'une septicémie à streptocoques hémolytiques traitée par la pénicilline. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 314, 1947.

99. Paisseau et Oumansky. — Les formes intermédiaires entre l'endocardite rhumatismale et les endocardites malignes. *Arch. des mal. du cœur*, 10, 653, 1929.

100. Parkinson (J.). — Rheumatic fever and heart disease. *The Lancet*, 2, 657, 1945.

101. Paviot (J.), Lagèze (P.) et Naussac (H.). — Les arthropathies protéiniques, en particulier celles d'origine alimentaire. *Journ. de méd. de Lyon*, 14, 53, 1933.

102. Peete don Carlos. — Rheumatic fever. Diet as a predisposing factor. *Ann. of internal med.*, 21, 44, 1944.

103. Perry (C. B.). — Rheumatic heart disease and vitamin C *The Lancet*, 2, 426, 1935.

104. Pic (A.), Delore (P.) et Chapuy (A.). — Rhumatisme et tuberculose. *Journ. de méd. de Lyon*, 15, 283, 1934.

105. Pichon (E.) et Lardé-Arthès (C.-R.). — Sur un cas de rhumatisme cardiaque évolutif avec infarctus pulmonaires multiples et myocardite nodulaire spécifique. *Arch. de méd. des enfants*, 29, 581, 1926.

106. Pichon (E.), Layani (F.), Pautrat (J.) et de Cursay (Mlle G.). — Remarques cliniques et étude anatomo-pathologique

concernant un rhumatisme cardiaque évolutif avec cardite nodulaire type Aschoff. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 329, 1932.

107. Rantz (L. A.), Boisvert (P. J.) et Spink (W. W.). — Etiologie et pathogénie de la fièvre rhumatismale. *Arch. of internal med.*, 76, 131, 1945.

108. Rathery (E.), Turiaf (T.-J.) et Deuil (R.). — Le rôle spécifique du salicylate de soude. *Revue du rhumatisme*, 8, 17, 1941.

109. Rich (A. R.) et Gregory (J. E.). — Démonstration expérimentale que des lésions caractéristiques du rhumatisme cardiaque peuvent résulter d'une hypersensibilité anaphylactique. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 73, 239, 1943.

110. Rich (A. R.) et Gregory (J. E.). — Nouvelles lésions cardiaques expérimentales de type rhumatismal produites par une hypersensibilité anaphylactique. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 75, 115, 1944.

111. Riesman (D.) et Small (J. C.). — Etiologie et traitement de la fièvre rhumatismale. *J. A. M. A.*, 90, 2136, 1928.

112. Rinehart (J. F.), Greenberg (L. D.), Olney (M.) et Choy (F.). — Metabolism of vitamin C in rheumatic fever. *Arch. of internal med.*, 61, 552, 1938.

113. Roseniau (M. J.). — Epidemiology of rheumatic fever. *J.A. M.A.*, 90, 2136, 1928.

114. Rudolf (M.). — Infection streptococcique et rhumatisme articulaire aigu. *Presse médicale*, 56, 494, 1948.

115. Saphir (O.). — Myocardial granulomas in subacute bacterial endocarditis. *Arch. of pathol.*, 42, 574, 1946.

116. Schlesinger (B.). — Aetiology of acute rheumatism. *British med. Journ.*, 1, 697, 1933.

117. Schlesinger (B.), Signy (A.-G.) et Amies (C-R.). — Etiologie du rhumatisme articulaire aigu. Preuves expérimentales d'un virus comme agent causal. *The Lancet*, 1, 1090, 1935.

118. Selye (H.). — Le syndrome général d'adaptation. *Ann. d'endocrinol.*, 7, 289, 1946.

119. Sheldon (W.). — On acute rheumatism following tonsillitis. *The Lancet*, 1, 1337, 1931.

120. Simonin (J.). — Histo-pathologie de l'anaphylaxie. Thèse Nancy, 1948.

121. Soeur (R.). — La membrane synoviale et les arthrites allergiques. *Revue belge de pathol. et de méd. expérimentale*, 18, 83, 1947.

122. Sokolow (M.) et Snell (A. M.). — Atypical features of rheumatic fever in young adults. *J. A. M. A.*, 133, 981, 1947.

123. Swift (H. F.), Moen (J. K.) et Hirst (G. K.). — The action of sulfanilamide in rheumatic fever. *J. A. M. A.*, 110, 426, 1938.

124. Swift (H. F.), Derick (C. L.) et Hitchcock (C. H.). — Bacterial allergy (hyperergy) to non hemolytic streptococci in its relation to rheumatic fever. *J. A. M. A.*, 90, 906, 1928.

125. Swift (H. F.). — Rheumatic fever. *J. A. M. A.*, 92, 2071, 1929.

126. Taylor (S.). — Scurvy and carditis. *The Lancet*, 1, 973, 1937.

127. Thomas (C.-B.). — La prévention des récidives chez les sujets rhumatisants. *J. A. M. A.*, 126, 490, 1944.

128. Traut (E. F.) et Vrtiak (E. G.). — A statistical study of allergy in arthritis. *Ann. of internal med.*, 13, 761, 1939.

129. Warembourg et Cornille. — Rhumatisme et scarlatine. *Revue du rhumatisme*, 1, 605, 1934.

130. Watson (R. F.), Rothbard (S.) et Swift (H. F.). — The use of penicilline in rheumatic fever. *J. A. M. A.*, 126, 274, 1944.

131. Weinstein (L.) et Styron (N. C.). — Bacteriologic study of throats in rheumatic and non rheumatic fever with special reference to hemolytic streptococci. *Arch. of internal med.*, 53, 453, 1934.

132. Weissenbach (R. J.) et François (F.). — L'hérédité dans la maladie de Bouillaud. *Concours médical*, 60, 1361, 1937.

133. Whitaker (Q.). — Bacterium of acute rheumatism; report of fatal case. *Missouri State Medical Ass. Journ.*, Saint-Louis, 29, 134, 1932.

N. B. — Bibliographie incomplète; seules sont mentionnées les références qui ont pu être consultées.

24832. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1948.